

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

Basic Patent (Number,Kind,Date): CA 2019633 AA 19901229

Patent Family:

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date
AT 100464	E	19940215	EP 90401877	A	19900629
AU 9057911	A1	19910103	AU 9057911	A	19900628
AU 627898	B2	19920903	AU 9057911	A	19900628
CA 2019633	AA	19901229	CA 2019633	A	19900622 (Basic)
DE 69006116	C0	19940303	EP 90401877	A	19900629
DE 69006116	T2	19940728	DE 69006116	A	19900629
DK 406119	T3	19940321	DK 9090401877	A	19900629
<u>EP 406119</u>	A1	19910102	EP 90401877	A	19900629
<u>EP 406119</u>	B1	19940119	EP 90401877	A	19900629
ES 2062443	T3	19941216	ES 90401877	EP	19900629
FR 2649110	A1	19910104	FR 898672	A	19890629
FR 2649110	B1	19941021	FR 898672	A	19890629
JP 3048695	A2	19910301	JP 90168632	A	19900628
NZ 233908	A	19920625	NZ 233908	A	19900601
PT 94537	A	19910208	PT 94537	A	19900628
<u>US 5098888</u>	A	19920324	US 536193	A	19900611
ZA 9004495	A	19910327	ZA 904495	A	19900611

Priority Data:

Patent Number	Kind	Date
EP 90401877	A	19900629
FR 898672	A	19890629
US 384429	B2	19890724

PATENT FAMILY:

Austria (AT)

Patent (Number,Kind,Date): AT 100464 E 19940215

PEPTID-DERIVATE, VERFAHREN ZUDEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN.(German)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL; REMOND GEORGES; PORTEVIN BERNARD; HERVE YOLANDE; LEPAGNOL JEAN; BITON CATHERINE

Priority (Number,Kind,Date): EP 90401877 A 19900629; FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): EP 90401877 A 19900629

Addnl Info: 00406119 19940119

IPC: * C07K-005/08; C07K-001/08; C07D-403/14; C07D-453/00; C07D-209/52; A61K-031/41;

A61K-031/435

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: French

Austria (AT) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text	
AT 100464	R	19940215	AT REF	CORRESPONDS TO EP-PATENT EP 406119 P 19940119	(ENTSPRICHT EP-PATENT)
AT 100464	R	19941015	AT UEP	PUBLICATION OF TRANSLATION OF EUROPEEN PATENT SPECIFICATION	(UEBERSETZUNG DER EUROPAEISCHEN PATENTSCHRIFT AUSGEGBEN)
AT 100464	R	19970315	AT REN	CEASED DUE TO NON-PAYMENT OF THE ANNUAL FEE	(ERLOSCHEN INFOLGE NICHTZ. D. JAHRESGEB.)

Australia (AU)

Patent (Number,Kind,Date): AU 9057911 A1 19910103

THYROTROPIN-RELEASING HORMONE ANALOGS (English)

Patent Assignee: ADIR

Author (Inventor): VINCENT MICHEL; REMOND GEORGES; PORTEVIN BERNARD; HERVE YOLANDE; LEPAGNOL JEAN; BITON CATHERINE

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): AU 9057911 A 19900628

IPC: * C07K-005/08; A61K-037/02

Language of Document: English

Patent (Number,Kind,Date): AU 627898 B2 19920903

THYROTROPIN-RELEASING HORMONE ANALOGS (English)

Patent Assignee: ADIR

Author (Inventor): VINCENT MICHEL; REMOND GEORGES; PORTEVIN BERNARD; HERVE YOLANDE; LEPAGNOL JEAN; BITON CATHERINE

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): AU 9057911 A 19900628

IPC: * C07D-453/02; C07D-403/12; C07D-401/12; C07K-005/08; A61K-037/02; C07D-403/14; C07D-401/14

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: English

Canada (CA)

Patent (Number,Kind,Date): CA 2019633 AA 19901229

PEPTIDE DERIVATIVES, PROCESSFOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME (English; French)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): CA 2019633 A 19900622

National Class: * D3530000508 M; 16701038 S

IPC: * C07K-005/08; A61K-037/02

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: French

Germany (DE)

Patent (Number,Kind,Date): DE 69006116 C0 19940303

PEPTID-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN. (German)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): EP 90401877 A 19900629

IPC: * C07K-005/08; C07K-001/08; C07D-403/14; C07D-453/00; C07D-209/52; A61K-031/41; A61K-031/435

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: German

Patent (Number,Kind,Date): DE 69006116 T2 19940728

PEPTID-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN. (German)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): DE 69006116 A 19900629

IPC: * C07K-005/08; C07K-001/08; C07D-403/14; C07D-453/00; C07D-209/52; A61K-031/41; A61K-031/435

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: German

Germany (DE) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text	
DE 69006116	P	19940303	DE REF	CORRESPONDS TO	(ENTSPRICHT)
				EP406119 P 19940303	
DE 69006116	P	19940728	DE 8373	TRANSLATION OF PATENT DOCUMENT OF EUROPEAN PATENT WAS RECEIVED AND HAS BEEN PUBLISHED	(UEBERSETZUNG DER PATENTSCHRIFT DES EUROPÄISCHEN PATENTES IST EINGEGANGEN UNDVEROEFFENTLICHT WORDEN)
DE 69006116	P	19950223	DE 8364	NO OPPOSITION DURING TERM OF OPPOSITION	(EINSPRUCHSFRIST ABGELAUFEN OHNE DASS EINSPRUCH ERHOBEN WURDE)
DE 69006116	P	19970612	DE 8339	CEASED/NON-PAYMENT OF THE ANNUAL FEE	(WEGEN NICHTZ. D. JAHRESGEB. ERLOSCHEN)

Denmark (DK)

Patent (Number,Kind,Date): DK 406119 T3 19940321

HIDTIL UKENDTE PEPTIDDERIVATER, FREMGANGSMAADE TIL FREMSTILLING HERAF OG FARMACEUTISKE MIDLER INDEHOLDENDE DEM (Danish)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); LEPAGNOL

JEAN (FR); PORTEVIN BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); BITON CATHERINE (FR)
Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): DK 9090401877 A 19900629
IPC: * C07K-005/08; A61K-031/435; C07D-209/52; A61K-031/41; C07D-453/00; C07K-001/08;
C07D-403/14
CA Abstract No: * 115(05)050305S
Derwent WPI Acc No: * C 91-009420
Language of Document: Danish

European Patent Office (EP)

Patent (Number,Kind,Date): EP 406119 A1 19910102
NEW PEPTIDE DERIVATIVES, PROCESS OF THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM (English; French; German)
Patent Assignee: ADIR (FR)
Author (Inventor): VINCENTMICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN
BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)
Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): EP 90401877 A 19900629
Designated States: (National) AT; BE; CH; DE; DK; ES; FR; GB; GR; IT; LI; LU; NL; SE
IPC: * C07K-005/08; C07K-001/08; C07D-403/14; C07D-453/00; C07D-209/52; A61K-031/41;

A61K-031/435

CA Abstract No: ; 115(05)050305S
Derwent WPI Acc No: ; C 91-009420
Language of Document: French

Patent (Number,Kind,Date): EP 406119 B1 19940119

NEW PEPTIDE DERIVATIVES, PROCESS OF THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONSCONTAINING THEM (English; French; German)

Patent Assignee: ADIR (FR)
Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN
BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)
Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): EP 90401877 A 19900629
Designated States: (National) AT; BE; CH; DE; DK; ES; FR; GB; GR; IT; LI; LU; NL; SE
IPC: * C07K-005/08; C07K-001/08; C07D-403/14; C07D-453/00; C07D-209/52; A61K-031/41;

A61K-031/435

CA Abstract No: * 115(05)050305S
Derwent WPI Acc No: * C 91-009420
Language of Document: French

European Patent Office (EP) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text
EP 406119	P	19890629	EP AA	PRIORITY (PATENT) (PRIORITAET (PATENTANMELDUNG) APPLICATION) FR 898672 A 19890629
EP 406119	P	19900629	EP AE	EP-APPLICATION (EUROPAEISCHE ANMELDUNG) EP 90401877 A 19900629
EP 406119	P	19910102	EP AK	DESIGNATED CONTRACTING STATES IN AN APPLICATION WITH SEARCH REPORT (IN EINER ANMELDUNG BENANNTVERTRAGSSTAATEN) AT BE CH DE DK ES

			FR GB GR IT LI LU NL SE
EP 406119	P	19910102 EP A1	PUBLICATION OF (VEROEFFENTLICHUNG DER APPLICATION WITH ANMELDUNG MIT SEARCH REPORT RECHERCHENBERICHT)
EP 406119	P	19910102 EP 17P	REQUEST FOR (PRUEFUNGSANTRAG GESTELLT) EXAMINATION FILED 900705
EP 406119	P	19930310 EP 17Q	FIRST (ERSTER PRUEFUNGSBESCHEID) EXAMINATION REPORT 930127
EP 406119	P	19940119 EP AK	DESIGNATED (IN EINER PATENTSCHRIFT CONTRACTING ANGEGEHRTE BENANNTE STATES VERTRAGSSTAATEN) MENTIONED IN A PATENT SPECIFICATION AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
EP 406119	P	19940119 EP B1	PATENT (PATENTSCHRIFT) SPECIFICATION
EP 406119	P	19940119 EP REF	IN AUSTRIA (IN AT EINGETRAGEN ALS:) REGISTERED AS: AT 100464 R 19940215
EP 406119	P	19940121 EP ITF	IT: TRANSLATION (IT: DEPOSITO TRADUZIONE DI FOR AN EP PATENT BREVETTO EUROPEO) FILED SOCIETA' ITALIANA BREVETTI S.P.A.
EP 406119	P	19940303 EP REF	CORRESPONDS TO: (ENTSPRICHT) DE 69006116 P 19940303
EP 406119	P	19940321 DK T3/REG	TRANSLATION OF EP PATENT
EP 406119	P	19940525 EP GBT	GB: TRANSLATION (GB: TRANSLATION OF EP PATENT OF EP PATENT FILED (GB SECT. 77(6)(A)/1977)) FILED (GB SECTION 77(6)(A)/1977) 940421
EP 406119	P	19940729 EP EPTA	LU: LAST PAID (LU: DERNIER PAYEMENT D'UNE T ANNUAL FEE ANNUELLE)
EP 406119	P	19941216 ES FG2A/REG	DEFINITIVE (PROTECCION DEFINITIVA) PROTECTION 2062443T3

EP 406119	P	19950111 EP 26N	NO OPPOSITION FILED	(KEIN EINSPRUCH EINGELEGT)
EP 406119	P	19950131 EP EAL	SE: EUROPEAN PATENT IN FORCE IN SWEDEN 90401877.7	(SE: EUROPEISKT PATENT GAELLANDE I SVERIGE)
EP 406119	P	19950630 EP ITTA	IT: LAST PAID ANNUAL FEE	(IT: TASSA ANNUALE ULTIMO PAGAMENTO)
EP 406119	P	19960629 DK EBP/REG	PATENT LAPSED	
EP 406119	P	19961231 EP BERE	BE: LAPSED	(BE: DECHU)
			960630 ;ADIR ET CIE	
EP 406119	P	19970214 CH PL/REG	PATENT CEASED	(LOESCHUNG/RADIATION/RADIAZ)
EP 406119	P	19970219 EP GBPC	GB: EUROPEAN PATENT CEASED THROUGH NON-PAYMENT OF RENEWAL FEE 960629	
EP 406119	P	19970303 EP EUG	SE: EUROPEANPATENT HAS LAPSED 90401877.7	(SE: EUROPEISKT PATENT HAR UPPHOERT ATT GAELLA)
EP 406119	P	19970303 EP NLV4	NL: LAPSED OR ANNULLED DUE TO NON-PAYMENT OF THE ANNUAL FEE 970101	(NL: WEGENS NIET BETALEN VAN JAARCIJNS VERVALLEN)
EP 406119	P	19970430 FR ST/REG LAPSED		(CONSTATATION DE DECHEANCES)

Spain (ES)

Patent (Number,Kind,Date): ES 2062443 T3 19941216

NUEVOS DERIVADOS PEPTIDICOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN. (Spanish)

Patent Assignee: ADIR

Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): ES 90401877 EP 19900629

Addnl Info: 0406119 EP patent valid in AT

IPC: * C07K-005/08; C07K-001/08; C07D-403/14; C07D-453/00; C07D-209/52; A61K-031/41; A61K-031/435

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: Spanish

Spain (ES) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text	
ES 2062443	P	19941216	ES FG2A	DEFINITIVE PROTECTION 406119	(PROTECCIONDEFINITIVA)

France (FR)

Patent (Number,Kind,Date): FR 2649110 A1 19910104

NOUVEAUX DERIVES PEPTIDIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT (French)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL; REMOND GEORGES; PORTEVIN BERNARD; HERVE YOLANDE; LEPAGNOL JEAN; BITON CATHERINE

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

IPC: * C07K-005/08; C07K-005/06; A61K-037/02; C07D-453/06; C07D-471/08

Language of Document: French

Patent (Number,Kind,Date): FR 2649110 B1 19941021

NOUVEAUX DERIVES PEPTIDIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT (French)

Patent Assignee: ADIR (FR)

Author (Inventor): VINCENT MICHEL; REMOND GEORGES; PORTEVIN BERNARD; HERVE YOLANDE; LEPAGNOL JEAN; BITON CATHERINE

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

IPC: * C07K-005/08; C07K-005/06; A61K-037/02; C07D-453/06; C07D-471/08

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: French

France (FR) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text	
FR 8908672	AN	19910104	FR AGA	FIRST PUBLICATION OF APPLICATION	(DELIVRANCE (PREM. PUB. DEMANDE DE BREVET))
				FR 2649110 A1 19910104	
FR 8908672	AN	19941021	FR AGA	SECOND PUBLICATION OF PATENT	(DELIVRANCE (DEUX. PUB. BREVET))
				FR 2649110 B1 19941021	
FR 8908672	AN	19960419	FR ST	LAPSED	(CONSTATATION DE DECHEANCES)
FR 2649110	PN	19890629	FR AE	APPLICATION DATE	(DATE DE LA DEMANDE)
				FR 898672 A 19890629	

Ireland (IE)**Japan (JP)**

Patent (Number,Kind,Date): JP 3048695 A2 19910301

PEPTIDE DERIVATIVE (English)

Patent Assignee: ADIR

Author (Inventor): MISHIERU BINSEN; JIYORUJIYU RUMON; BERUNAARU PORUTOUBAN; YORANDOU URUBU; JIYAN RUPAGUNORU; KIYASARIINU BITON

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): JP 90168632 A 19900628
IPC: * C07K-005/08; A61K-037/43; C07K-001/02; C07K-001/06; C07K-005/06
Language of Document: Japanese

New Zealand (NZ)

Patent (Number,Kind,Date): NZ 233908 A 19920625
PYROGLUTAMYL-HISTIDYL-2-AZABICYCLO DERIVATIVES, THEIR PROCESS FOR
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS (English)

Patent Assignee: ADIR
Author (Inventor): VINCENT MICHEL; PORTEVIN BERNARD; HERVE YOLANDE;
REDMOND GEORGES; LEPAGNOL JEAN; BITON CATHERINE

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): NZ 233908 A 19900601
IPC: * C07K-005/08; C07K-001/06; C07K-001/08; A61K-037/02
CA Abstract No: * 115(05)050305S
Derwent WPI Acc No: * C 91-009420
Language of Document: English

Portugal (PT)

Patent (Number,Kind,Date): PT 94537 A 19910208
PROCESSO PARA A PREPARACAO DE NOVOS DERIVADOS PEPTIDIDOS (English; French;
German; Portuguese)

Patent Assignee: ADIR (FR)
Author (Inventor): LEPAGNOL JEAN (FR); VINCENT MICHEL (FR); REMOND
GEORGES (FR); PORTEVIN BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); BITON
CATHERINE (FR)

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): PT94537 A 19900628
IPC: * C07K-005/12
CA Abstract No: * 115(05)050305S
Derwent WPI Acc No: * C 91-009420
Language of Document: Portuguese

Portugal (PT) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text
PT 94537	P	19960830	PT FC3A	REFUSAL (RECUSAS) 960502

United States of America (US)

Patent (Number,Kind,Date): US 5098888 A 19920324
NEW HETEROCYCLIC TRIPEPTIDE COMPOUNDS (English)
Patent Assignee: ADIR (FR)
Author (Inventor): VINCENT MICHEL (FR); REMOND GEORGES (FR); PORTEVIN
BERNARD (FR); HERVE YOLANDE (FR); LEPAGNOL JEAN (FR); BITON CATHERINE (FR)
Priority (Number,Kind,Date): US 384429 B2 19890724; FR 898672 A 19890629
Applc (Number,Kind,Date): US 536193 A 19900611
National Class: * 514018000; 514019000; 530331000
IPC: * A61K-037/02; C07K-005/08
CA Abstract No: * 115(05)050305S
Derwent WPI Acc No: * C 91-009420
Language of Document: English

United States of America (US) - Legal Status

Number	Type	Date	Code	Text
US 5098888	P	19890629	US AA	PRIORITY (PATENT) FR 898672 A 19890629
US 5098888	P	19890724	US AA	PRIORITY US 384429 B2 19890724
US 5098888	P	19900611	US AE	APPLICATION DATA (PATENT) (APPL. DATA (PATENT)) US 536193 A 19900611
US 5098888	P	19900716	US AS02	ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST ADIR ET COMPAGNIE, 1 RUE CARLE HEBERT F-92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCE ; VINCENT, MICHEL : 19900522; REMOND, GEORGES : 19900522; PORTEVIN, BERNARD : 19900522; HERVE, YOLANDE : 19900522; LEPAGNO : 19900522;
US 5098888	P	19920324	US A	PATENT
US 5098888	P	19931221	US CC	CERTIFICATE OF CORRECTION

South Africa (ZA)

Patent (Number,Kind,Date): ZA 9004495 A 19910327

PEPTIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM (English)

Patent Assignee: ADIR

Author (Inventor): VINCENT MICHEL; MICHEL VINCENT; REMOND GEORGES; GEORGES REMOND; PORTEVIN BERNARD; BERNARD PORTEVIN; HERVE YOLANDE; YOLANDE HERVE; LEPAGNOL JEAN; JEAN LEPAGNOL; BITON CATHERINE; CATHERINE BITON

Priority (Number,Kind,Date): FR 898672 A 19890629

Applic (Number,Kind,Date): ZA 9004495 A 19900611

IPC: * C07D; A61K; C07K

CA Abstract No: * 115(05)050305S

Derwent WPI Acc No: * C 91-009420

Language of Document: English

INPADOC/Family and Legal Status

© 2000 European Patent Office. All rights reserved.

Dialog® File Number 345 Accession Number 9596027



⑪ Numéro de publication : 0 406 119 B1

⑫

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

⑯ Date de publication du fascicule du brevet :
19.01.94 Bulletin 94/03

㉑ Numéro de dépôt : 90401877.7

㉒ Date de dépôt : 29.06.90

㉓ Int. Cl.⁶ : C07K 5/08, C07K 1/08,
C07D 403/14, C07D 453/00,
C07D 209/52, A61K 31/41,
A61K 31/435

㉔ Nouveaux dérivés peptidiques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Le dossier contient des informations techniques présentées postérieurement au dépôt de la demande et ne figurant pas dans le présent fascicule.

㉕ Priorité : 29.06.89 FR 8908672

㉖ Date de publication de la demande :
02.01.91 Bulletin 91/01

㉗ Mention de la délivrance du brevet :
19.01.94 Bulletin 94/03

㉘ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU NL SE

㉙ Documents cités :
FR-A- 2 460 291
FR-A- 2 585 709

BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL
RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 84, no. 4,
30 octobre 1978, pages 1097-1102, Academic
Press, Inc., New York, US; C. OLIVER et al.:
"Degradation of TRH and its analogues by rat
serum and brain homogenate"

㉚ Titulaire : ADIR ET COMPAGNIE
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

㉛ Inventeur : Vincent, Michel
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)
Inventeur : Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : Portevin, Bernard
6 rue Frédéric Paasny
F-78990 Elancourt (FR)
Inventeur : Hervé, Yolande
16 rue Eichenberger
F-92800 Puteaux (FR)
Inventeur : Lepagnol, Jean
5 rue de Vlaminck
F-78400 Chatou (FR)
Inventeur : Biton, Catherine
121 rue de Saint-Cloud
F-92200 Nanterre (FR)

EP 0 406 119 B1

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention concerne de nouveaux dérivés peptidiques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Parmi les tripeptides naturels, certains tripeptides à structure cycloamidique exercent des effets centraux intéressants notamment vis-à-vis de la neurotransmission cholinergique. C'est le cas, en particulier, de la TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormone) de structure pyroglutamyl - histidyl - prolinamide, qui est capable de s'opposer à la baisse de synthèse d'acétylcholine induite expérimentalement par narcose. Elle est également capable de potentialiser les symptômes cholinergiques centraux induits par les agonistes cholinergiques.

10 Cependant, la TRH est de par son métabolisme rapidement inactivée dans l'organisme. De même, elle est inactive par voie orale du fait de sa dégradation casi instantanée au niveau gastrique.

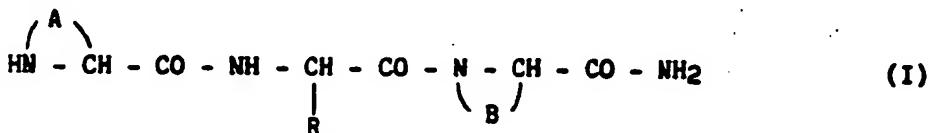
D'autres tripeptides ont été décrits (brevets FR 2.187.155, 2.287.918, 2.268.515 et 2.345.448) dans lesquels le reste pyroglutamyle est remplacé par un autre reste d'acide hétérocyclique carboxylique et qui possèdent des propriétés anti-convulsivantes et anti-dépressives. Enfin, le brevet FR 2.585.709 décrit des peptides dans lesquels le reste prolinamide est remplacé par une structure bicyclique saturée et qui sont capables de stimuler la synthèse d'AMP cyclique au niveau du tissu cérébral. Toutefois, ces dérivés n'ont pratiquement aucune activité lorsqu'administrés par voie orale.

20 Les composés de la présente invention, dans lesquels le reste prolinamide est remplacé par une structure bicyclique saturée nouvelle, se sont montrés très intéressants notamment par leurs propriétés à mimer et à exacerber les activités de la TRH dont ils constituent des analogues comme le démontre une étude effectuée en autoradiographie. Toutefois, le niveau d'activité des dérivés de l'invention est nettement supérieur à celui de la TRH elle-même.

25 En outre et de façon surprenante la nouvelle structure bicyclique saturée caractéristique des composés de l'invention rend ces dérivés actifs par voie orale contrairement aux dérivés de structure voisine précédemment connus. Cette caractéristique rend les dérivés de l'invention beaucoup plus aptes à une utilisation thérapeutique que ceux de structure proche décrits dans l'Art antérieur.

L'invention concerne plus particulièrement de nouveaux dérivés à structure cycloamidique répondant à la formule générale (I) :

30



35

dans laquelle :

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

- un groupement oxo-2 pyrrolidinylo-5,
- un groupement oxo-2 pipéridinylo-6,
- 40 - un groupement dioxo-2,6 tétrahydro-1,2,3,6 pyrimidinylo-4,
- un groupement oxo-2 thiazolidinylo-4,
- un groupement oxo-2 azetidinylo-4,
- un groupement oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolinylo-3,

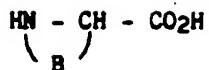
B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique saturée choisie parmi l'aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane ou les (dialkyl inférieurs linéaires ou ramifiés)-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane,

R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupement (imidazolyl-4) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,

50 le terme inférieur indiquant que les groupements ainsi qualifiés comptent de 1 à 6 atomes de carbone, leurs énantiomères, diastéromères et épimères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

55 L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des dérivés de formule (I), caractérisé en ce que l'on protège la fonction amine d'un amino-acide de formule (II), dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :

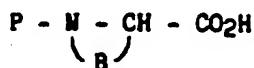


(II)

5

dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),
par un radical protecteur (P) tel que le tert.butoxycarbonyle (tBOC) ou le benzylloxycarbonyle (Z) sous l'action
d'un réactif approprié pour conduire à un dérivé de formule (III) :

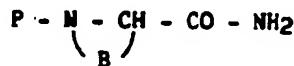
10



(III)

15 dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment,
sur lequel on fait réagir, à une température comprise entre -15 et 0°C, en présence de triéthylamine, le chlo-
roformiate d'éthyle puis l'ammoniaque,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

20



(IV)

25 dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment,
que l'on déprotège par un procédé approprié comme par exemple l'action de l'acide chlorhydrique gazeux dans
un solvant anhydre tel que le dioxane ou l'acétate d'éthyle dans le cas où P = tBOC ou par hydrogénéation
catalytique dans le cas où P = Z,
pour conduire à un dérivé de formule (V) :

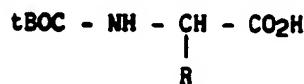
30



(V)

35 dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),
dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation,
qui est couplé avec un deuxième amino-acide protégé de formule (VI) selon la technique de couplage pepti-
dique décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Ber. 103, 788, 1970) :

40

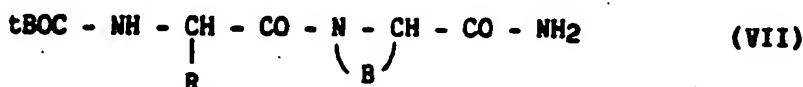


(VI)

45

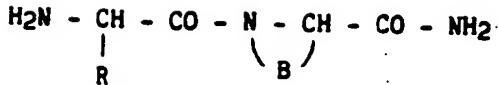
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire à un dérivé de formule (VII) :

50



(VII)

dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I) dont on sépare, si on le souhaite, les
diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation,
que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme par
exemple le dioxane ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VII) :

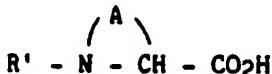


(VIII)

5

dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I), qui est couplé avec un troisième amino-acide, éventuellement protégé, de formule (IX), selon la technique de couplage peptidique décrite précédemment :

10

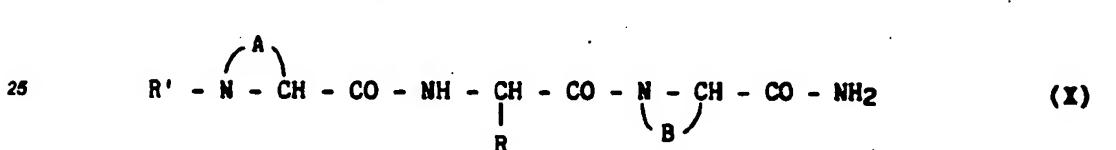


(IX)

15

dans laquelle R' est un hydrogène, ou un groupement protecteur tel que par exemple un benzyloxycarbonyle (Z), ou avec un ester de cet amino-acide éventuellement protégé, pour conduire:

- ou bien à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est un hydrogène, qui est, si on le désire, transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- ou bien à un dérivé de formule (X) :



25 dans le cas où R' est un groupement protecteur, R et B ayant la même signification que dans la formule (I), qui est déprotégé par une technique de déprotection comme par exemple une hydrogénéation catalytique pour conduire à un dérivé de formule (I), que l'on transforme, si on le désire en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou dont on sépare les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire, que l'on salifie par un acide pharmaceutiquement acceptable.

30 Les composés de formule (II) dans lesquels B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec les-quel(s) il est lié une structure (diakyl)-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane ainsi que les composés de formules (III), (IV), (V), (VII) et (VIII) sont nouveaux et font partie de l'invention au même titre que les composés de formule (I) dont ils constituent les intermédiaires de synthèse.

35 Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Ces effets, s'ils sont de même nature que ceux de la TRH, s'exercent avec une intensité nettement supérieure. Ceci est confirmé par leur interaction avec les récepteurs TRHergiques observée en autoradiographie quantifiée.

D'une part, vis-à-vis du système cholinergique central, les dérivés de l'invention sont capables de restaurer les capacités neuronales de capture à haute affinité de choline lorsque cette capture qui est le facteur limitant de la synthèse d'acétylcholine, est effondrée expérimentalement par narcose barbiturique.

40 D'autre part, vis-à-vis du système noradrénnergique central, ils sont capables de s'opposer à l'action sédative et hypotensive d'un agoniste α_2 , la clonidine, lors d'ischémie aigüe.

Ainsi, ils facilitent conjointement la neurotransmission cholinergique impliquée dans la mémoire et l'éveil, et la neurotransmission noradrénnergique impliquée dans l'attention et la motivation.

45 Ces propriétés présentent l'avantage d'être maintenues après administration orale, ce qui rend les dérivés de l'invention beaucoup plus apte à une utilisation thérapeutique.

50 En particulier, cette dernière caractéristique jointe à un haut niveau d'activité rend les composés de la présente invention utilisables dans le traitement des troubles neurocomportementaux associés au vieillissement normal ou pathologique et aux maladies dégénératives aigües ou chroniques du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer, les désordres de conscience et de langage, schizophrénie, dépression, démence sénile, traumatisme spinal, la sclérose amiotrophique latérale, ou l'accident vasculaire cérébral.

55 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmacologiquement acceptable seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui

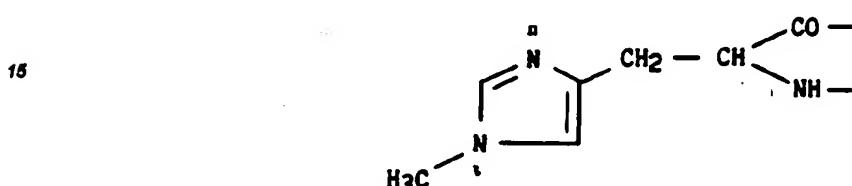
convient pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

5 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 300 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

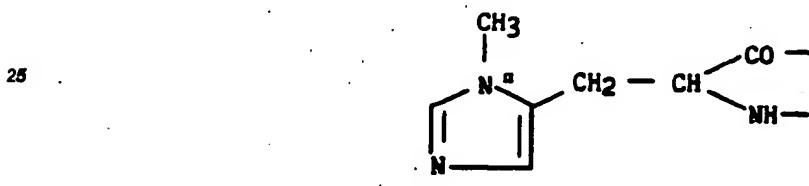
Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les abréviations utilisées dans les exemples sont les suivantes :

- 10 - PyroGlu à la place du radical pyrrolidone-2 carbonyle-5,
- (N²-Me)His à la place de méthyl-1 histidyle dont la formule développée est la suivante :



- 20 - (N²-Me)His à la place de méthyl-3 histidyle dont la formule développée est la suivante :



- 30 - ABH à la place de l'aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane,
- tBOC à la place de tert-butoxycarbonyle,
- Z à la place de benzyloxycarbonyle,
- Leu à la place de leucyle,
35 - HomoPyroGlu à la place de pipéridinone-2 carbonyle-6,
- His à la place de Histidyle,
- OTh à la place de oxo-2 thiazolidine carbonyle-4,
- dOPyr à la place de dioxo-2,6 tétrahydro-1,2,3,6 pyrimidine carbonyle-4,
- OAz à la place de oxo-2 azétidine carbonyle-4,
40 - OIQ à la place de oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine carbonyle-3,
- MIABO à la place de méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane,
- dMABO à la place de diméthyl-1,4 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.

Les préparations indiquées ci-dessous ne permettent pas d'obtenir les produits de l'invention. En revanche, elles conduisent à l'obtention d'intermédiaires utiles dans la synthèse des produits de l'invention.

45 PREPARATION A : MIABO-OH "Isomères αβ"

STADE A : ISOPROPYL-5 METHYL-8 ETHANO-5,8 (CHLORO-4 PHENYL)-2 PENTAHYDRO-1,3,5,8,8a DIOXO-1,3 2H-IMIDAZO [1,5-a] PYRIDINE

50 Dans une solution de 98 g (0,72 mole) de méthyl-1 isopropyl-4 cyclohexadiène-1,3 dans 220 ml de toluène anhydre, on ajoute 43 g (0,18mole) de pchlorophényl-3 méthoxy-5 hydantoïne (préparée selon D. BENI-, SHAI et E. GOLDSTEIN, TETRAHEDRON, 1971, 27, 3119-3127). Ce mélange est porté à 160-170 °C en autoclave pendant 3 jours.

55 Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans de l'oxyde d'isopropyle.
Rendement : 35 %
Point de fusion : 120 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
5	Calculé 66,18	6,14	8,12	10,28
	Trouvé 65,93	6,02	8,11	10,22

STADE B : ISOPROPYL-1 METHYL-4 CARBOXY-3 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE -5

10 6,9 g (0,02 mole) du composé préparé au stade A sont hydrolysés par chauffage à reflux dans 60 ml de soude 4N. Après acidification par HCl 6N, le composé est fixé sur une résine échangeuse d'ions puis élué par une solution ammoniacale 1N.
Le produit attendu est obtenu après concentration des solvants.

15 Rendement : 89 %

STADE C : ACIDE METHYL-4 ISOPROPYL-1 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTANE CARBOXYLIQUE-3 (MIA-BO-OH)

20 10 g (0,047 mole) du composé préparé au stade B sont hydrogénés dans 165 ml d'une solution éthanolique contenant du charbon palladié à 10 % à la pression normale.
Le produit attendu est alors obtenu sous forme de deux isomères appelés arbitrairement α , β avec un rendement de 96 %.

25 PREPARATION B : dMABO-OH "Isomères $\alpha\beta$ "**STADE A : DIMETHYL-5,8 ETHANO-5,8 (CHLORO-4 PHENYL)-2 PENTAHYDRO-. 1,3,5,8,8a DIOXO-1,3
2H-IMIDAZO [1,5-a] PYRIDINE**

30 En procédant comme au stade A de la préparation A, mais en remplaçant le méthyl-1 isopropyl-4 cyclohexadiène-1,3 par le diméthyl-1,4 cyclohexadiène-1,3 (préparé selon W. BRADY et S.J. NORTON, Synthesis, 1985, 704-705), on obtient le produit attendu.

Rendement : 56 %

Point de fusion : 178 °C

35

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
40	Calculé 64,46	5,41	8,84	11,19
	Trouvé 64,56	5,42	8,64	10,99

STADE B : DIMETHYL-1,4 CARBOXY-3 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5

45 En procédant comme au stade B de la préparation A, on obtient le produit attendu.
Rendement : 60 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
50	Calculé 66,27	8,34	7,73
	Trouvé 66,22	7,98	7,89

55 STADE C : ACIDE DIMETHYL-1,4 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTANE CARBOXYLIQUE-3 (dMABO - OH)

En procédant comme au stade C de la préparation A, on obtient le produit attendu sous forme de deux isomères arbitrairement appelés α , β avec un rendement de 80 %.

EXEMPLE 1 : (S)PyroGlu-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂**STADE A : tBOC-ABH-OH (mélange de quatre isomères)**

La matière première utilisée est l'aza-2 carboxy-3 bicyclo [2.2.1] heptane, en abrégé ABH-OH, obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet Fr 2525604. Ce mode opératoire permet l'obtention simultanée des quatre isomères pour lesquels la jonction de cycle est cis.

Dans un mélange contenant 70 ml de dioxane et 30 ml d'eau, dissoudre 0,039 mole d'ABH-OH (mélange de quatre isomères), refroidir à 0°C, ajouter 39 ml de soude N puis goutte à goutte une solution de 0,039 mole de dicarbonate de tertiotubyle dans 100 ml de dioxane.

Laisser sous agitation 30 minutes à une température comprise entre 0 et 5°C puis 2 heures à température ambiante. Evaporer les solvants sous pression réduite.

Reprendre le résidu par de l'eau, acidifier par de l'acide citrique jusqu'à pH=4 et extraire la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 %, sécher sur sulfate de calcium anhydre, filtrer et concentrer sous pression réduite.

Recristalliser dans le n-pentane.

Rendement : 71 %

20 Infrarouge (nujol) : ν CO (acide) : 1740 cm⁻¹
 ν CO (carbamate) : 1640 cm⁻¹

Microanalyse élémentaire :

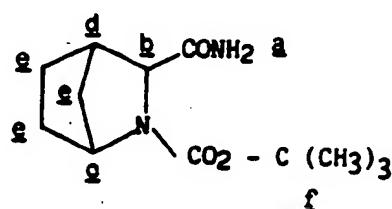
	C %	H %	N %
<u>calculé</u> :	59,73	7,94	5,80
<u>trouvé</u> :	59,56	7,72	5,80

STADE B : tBOC-ABH-NH₂(mélange de quatre isomères)

Dans une solution de 6,7 g (0,028 mole) de tBOC-ABH-OH obtenus au stade A dans 80 ml de tétrahydrofurane refroidie dans un mélange glace/sel (température: -10°C), on ajoute 4,27 ml de triéthylamine puis 2,97 ml de chloroformate d'éthyle fraîchement distillé en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane. Il se forme un précipité que l'on laisse sous agitation pendant un quart d'heure à -10 °C. 5,27 ml de solution d'ammoniaque concentrée sont alors ajoutés et l'ensemble est laissé sous agitation 30 minutes à -10 °C. On laisse revenir à température ambiante. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est repris par une solution aqueuse d'acide citrique à pH=4.

La phase aqueuse acide est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de soude, puis par de l'eau et enfin séchée sur sulfate de calcium anhydre. Filtrer et concentrer sous pression réduite.

Rendement : 90 %

Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃) :

55 a δ entre 6,2 et 5,7 ppm (2H,m)

b δ = 4,5 ppm (1H,m)

c δ = 4,1 ppm (1H,m)

d δ = 2,9 ppm (1H,m)

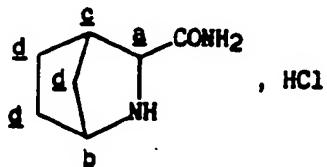
e δ = 1,6 ppm (6H,m)
f δ = 1,4 ppm (9H,s)

5 STADE C : ABH-NH₂, HCl (mélange de quatre isomères)

Saturer de gaz chlorhydrique une solution de 87,5 g (0,365 mole) de tBOC-ABH-NH₂ dans 1 litre de dioxane anhydre et laisser sous agitation 18 heures à température ambiante.
 Evaporer le dioxane et reprendre le résidu par 300 ml d'éther anhydre. Essorer, laver et sécher le produit obtenu.

10 Rendement : 86 %
Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃) :

15



20

- a δ = 4,4 ppm (1H,m)
b δ = 4,1 ppm (1H,m)
c δ = 3,0 ppm (1H,m)
 25 d δ entre 2 et 1,3 ppm (6H,m)

STADE D : tBOC (S)(N⁺-Me)His-ABH-NH₂ (mélange d'isomères)

En utilisant la méthode de couplage peptidique (DCC/HOBt) décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Ber. 30 103, 788, 1970) et le diméthylformamide comme solvant; on prépare à partir de 0,0181 mole de ABH-NH₂ obtenu au stade précédent et de 0,0181 mole de tBOC(S)(N⁺-Me)His-OH, le tBOC(S)(N⁺-Me)His-ABH-NH₂.
Rendement : 85 %

Le mélange de diastéréoisomères obtenu est séparé par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque dans les proportions 9/1/0,1. La condensation de Diels-Alder utilisée pour l'obtention d'ABH-OH (brevet FR 2525604) implique qu'il est obtenu avec des jonctions de cycle cis, c'est-à-dire sous forme de deux couples d'enantiomères. Le couplage avec la tBOC(S)(N⁺-Me)His-OH donne donc lieu à 4 diastéréoisomères qui sont séparés dans les conditions décrites précédemment et dont les configurations absolues ont été déterminées par rayons X.

40 STADE E : (S)(N⁺-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate

L'isomère tBoc-(S)(N⁺-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ est déprotégé selon la méthode décrite au stade C.
Rendement : 95 %

45 Ce composé peut également être obtenu en remplaçant au stade D l'ABH-NH₂ (mélange d'isomères) par l'isomère (1S,3S,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade E de l'exemple 5. (dans ce cas, la séparation des diastéréoisomères décrite au stade précédent est inutile).

STADE F : Z (S)PyroGlu-(S)(N⁺-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

50 En utilisant la méthode de couplage peptidique décrite par G.W. Anderson et J.E. Zimmerman (JACS, 85, 3039, 1963), on fait réagir 0,033 mole de (S)(N⁺-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade précédent avec 0,033 mole de l'ester activé de N-hydroxysuccinimide de Z-(S)PyroGlu-OH dans 100 ml de diméthylformamide et 0,066 mole de triéthylamine.

55 On obtient, après traitement usuel et chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant le mélange acétone/eau dans les proportions 95/5, le produit attendu.

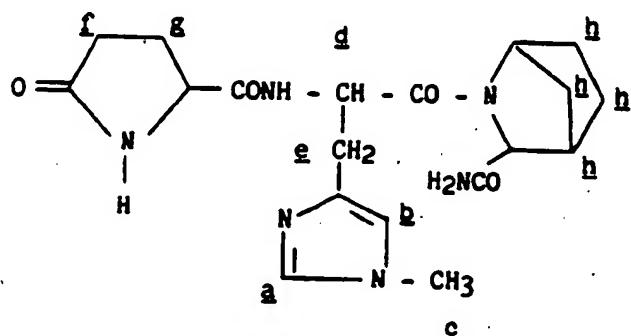
Rendement : 57 %

STADE G : (S)PyroGlu-(S)(N^c-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

Le produit obtenu au stade précédent est déprotégé par hydrogénéation catalytique dans l'éthanol en présence de palladium sur charbon utilisé comme catalyseur.
Après filtration du catalyseur, évaporation du solvant, le produit est chromatographié sur silice en utilisant comme eluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque dans les proportions 80/20/1.

10 Microanalyse élémentaire :

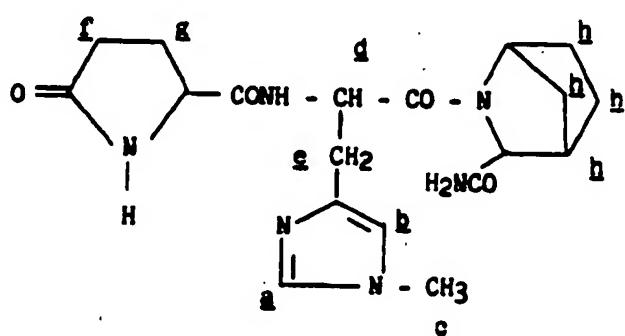
	C %	H %	N %
<u>calculé</u> :	56,70	6,51	20,88
<u>trouvé</u> :	56,35	6,08	20,80

15 Résonance magnétique nucléaire du proton (D₂O) :

- 20
a δ = 7,6 ppm (1H,s)
b δ = 7,0 ppm (1H,s)
c δ = 3,7 ppm (3H,s)
d δ = 5 ppm (1H,t)
e δ = 3,1 ppm (2H,d)
f+g δ entre 2,3 et 2,9 ppm (4H,a)
h δ entre 1,1 et 2,1 ppm (7H,m)

30 EXEMPLE 2 : (S)PyroGlu-(S)(N^c-Me)His-(1R,3S,4S)ABH-NH₂

40 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade E l'isomère tBoc-(S)(N^c-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par l'isomère tBOC-(S)(N^c-Me)His-(1R,3S,4S)ABH-NH₂ obtenu au stade D, on obtient le produit attendu.

45 Résonance magnétique nucléaire du proton (D₂O) :

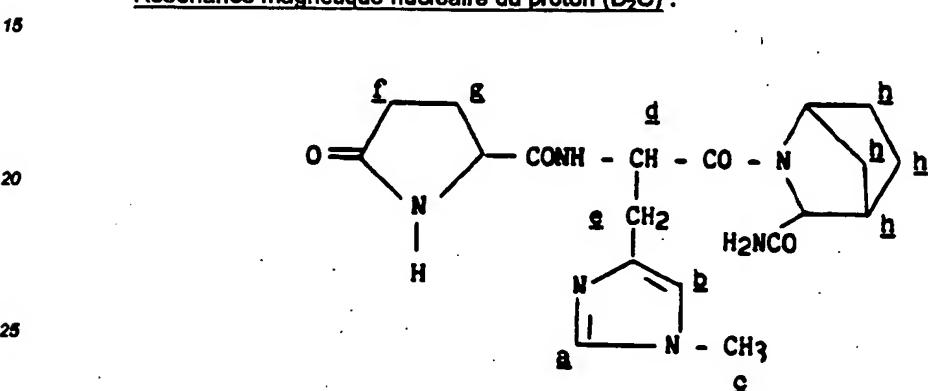
- 50
a δ = 8,0 ppm (1H,s)

- b δ = 7,3 ppm (1H,s)
c δ = 3,9 ppm (3H,s)
e δ = 3,3 ppm (2H,d)
d δ = entre 4,2 et 5,3 ppm (1H,m)
f+g δ entre 2,5 et 3,7 ppm (4H,m)
h δ entre 1,4 et 2,3 ppm (7H,m)

EXEMPLE 3 : (S)PyroGlu-(S)(N^ε-Me)His-(1S,3R,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade E l'isomère tBoc-(S)(N^ε-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par l'isomère tBOC-(S)(N^ε-Me)His-(1S,3R,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade D, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton (D₂O) :

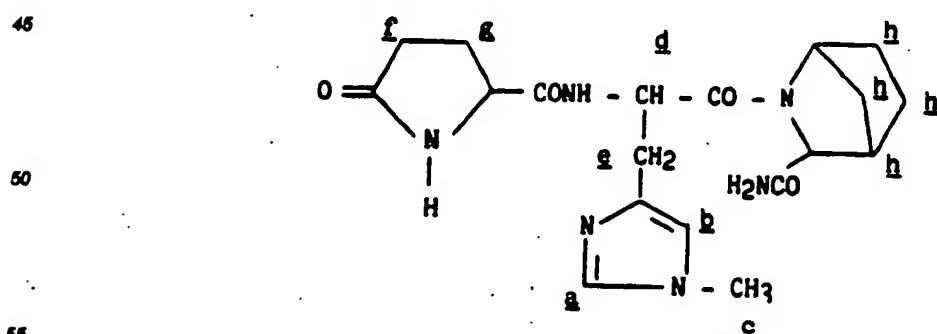


- a δ = 7,6 ppm (1H,s)
b δ = 8,0 ppm (1H,s)
c δ = 3,7 ppm (3H,s)
d δ = 4,9 ppm (1H,m)
e δ = 3,0 ppm (2H,m)
f+g δ entre 2,3 et 2,8 ppm (4H,m)
h δ entre 1,3 et 2,1 ppm (7H,m)

EXEMPLE 4 : (S)PyroGlu-(S)(N^ε-Me)His-(1R,3R,4S)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade E l'isomère tBoc-(S)(N^ε-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par l'isomère tBoc-(S)(N^ε-Me)His-(1R,3R,4S)ABH-NH₂ obtenu au stade D, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton (D₂O) :



- a δ = 7,7 ppm (1H,s)
b δ = 7,0 ppm (1H,s)
c δ = 3,7 ppm (3H,s)

- e δ = 3,0 ppm (2H,d)
d δ entre 4,1 et 5 ppm (1H,m)
f+g δ entre 2,3 et 2,9 ppm (4H,m)
5 h δ entre 1,5 et 2,2 ppm (7H,m)

EXEMPLE 5 : (S)PyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂**STADE A : ABH-OH [mélange d'isomères (1S,3S,4R)/(1R,3R,4S)]**

10 100 g du mélange racémique des quatre isomères d'ABH-OH obtenu selon la méthode décrite dans le brevet Fr. 2525604 sont dissous à chaud dans 1400 cm³ de méthanol anhydre. On laisse cette solution refroidir lentement et sous agitation pendant 20 heures. Le précipité formé est alors filtré et rincé par 50 cm³ de méthanol anhydre puis séché ; 31,5 g d'ABH-OH (mélange d'isomères (1S,3S,4R)/1R,3R,4S)) sont ainsi obtenus.

15 Le filtre est alors amené à sec ; le résidu obtenu est recristallisé dans de l'éthanol anhydre puis dans du méthanol anhydre et conduit à 15 g supplémentaires de produit attendu.

La pureté de ce mélange d'isomères est suivie par chromatographie liquide dans les conditions suivantes :

Colonne : longueur : 25 cm
diamètre intérieur : 4,5 mm

20 Phase stationnaire : Ultra Base (taille des particules : 5 µm)
Phase mobile : phase aqueuse contenant
1,25 % d'acide trifluoroacétique : 200 volumes
acétonitrile : 5 volumes

Débit : 1 ml/min

25 Température : 20 °C

Temps de rétention :
ABH - OH [mélange d'isomères (1S,3S,4R)/(1R,3R,4S)]* : 5,5 min
ABH - OH [mélange d'isomères (1R,3S,4S)/(1S,3R,4R)]* : 6,1 min

De même, si on utilise, le mélange de 2 isomères ayant un temps de rétention de 6,1 minutes comme matière première dans le stade A de l'exemple 1, on obtient au stade D de l'exemple 1, les isomères (1R,3S,4S) et (1S,3R,4R) du tBoc-(S)(N^t-Me)His-ABH-NH₂.

STADE B : tBOC-ABH-OH [mélange d'isomères (1S,3S,4R)/(1R,3R,4S)]

35 En procédant comme au stade A de l'exemple 1, on obtient le produit attendu.
Rendement : 91 %

Infrarouge (nujol) : ν CO (acide) : 1740 cm⁻¹
 ν CO (carbamate) : 1640 cm⁻¹

40 STADE C : tBOC-ABH-NH₂[mélange d'isomères (1S,3S,4R)/(1R,3R,4S)]

En procédant comme au stade B de l'exemple 1, on obtient le produit attendu.
Rendement : 97 %

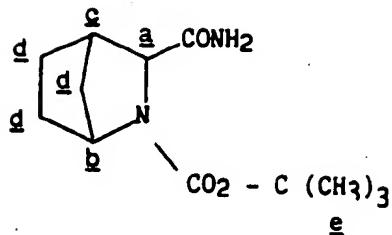
Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃) :

45

50

- Définition : Le premier mélange d'isomères (temps de rétention 5,5 minutes) ainsi obtenu, lorsqu'il est utilisé comme matière première dans le stade A de l'exemple 1, (au lieu du mélange des quatre isomères obtenus selon le brevet Fr 2525604) permet, en procédant selon les protocoles décrits aux stades A, B, C, D de l'exemple 1, d'obtenir les deux seuls isomères (1S,3S,4R) et (1R,3R,4S) du tBoc-(S)(N^t-Me)His ABH-NH₂.

5



10

- a δ = 4,5 ppm (1H,m)
b δ = 4,1 ppm (1H,m)
c δ = 2,9 ppm (1H,m)
d δ = 1,6 ppm (6H,m)
e δ = 1,4 ppm (9H,s)

STADE D : ABH-NH₂, HCl [mélange d'isomères (1S,3S,4R)/(1R,3R,4S)]

- 20 En procédant comme au stade C de l'exemple 1, on obtient le produit attendu.
Rendement : 86 %

Microanalyse élémentaire :

25

	C %	H %	N %	Cl %
Calculé	47,60	7,42	15,86	20,07
Trouvé	47,90	7,40	15,83	19,82

30

STADE E : (1S,3S,4R)ABH-NH₂

25,5 g (0,155 mole) d'ABH - NH₂, HCl [mélange d'isomères (1S,3S,4R)/(1R,3R,4S)] obtenus au stade précédent sont dissous dans 250 cm³ d'eau. Cette solution est neutralisée par de la soude 10 N et amenée à sec. Le résidu agité dans 200 cm³ d'isopropanol anhydre est filtré. Le filtrat est alors évaporé, repris par 250 cm³ de chlorure de méthylène, filtré pour éliminer les traces de chlorure de sodium puis évaporé à sec. Après dissolution dans 400 cm³ de méthanol anhydre, 20,8 g (0,139 mole) d'acide D(-) tartique sont ajoutés à cette solution puis l'ensemble est porté à reflux sous agitation jusqu'à dissolution complète. L'ensemble est refroidi lentement et sous agitation pendant 18 heures. Le précipité formé est filtré et rincé par 25 cm³ de méthanol. Cette opération de purification sera renouvelée jusqu'à obtention d'un isomère optiquement pur. La pureté énantiomérique est suivie par chromatographie liquide dans les conditions suivantes après dérivation par le réactif de MOSHER.

- Colonne : longueur : 15 cm
diamètre intérieur : 6,0 mm
- 45 Phase stationnaire : ASAHI PAK ODP-50 (taille des particules : 5 μm)
- Phase mobile : acétонитриle : 65 volumes
eau : 35 volumes
H₂SO₄ : 0,5 volumes
- Débit : 1 mL/min
- 50 Temps de rétention : (1S,3S,4R)ABH-NH₂ : 6,4 min
(1R,3R,4S)ABH-NH₂ : 6,8 min
- Le tartrate d'(1S,3S,4R)ABH-NH₂ est alors dissous dans l'eau, fixé sur une résine échangeuse d'ions puis élué par une solution ammoniacale à 10 %.
- 55 Après évaporation, on obtient le produit attendu.
Rendement : 60 %

STADE F : tBOC-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme au stade D de l'exemple 1, mais en remplaçant la tBOC-(S)(N^t-Me)His-OH par la tBOC-(S)Leu-OH, on obtient le produit attendu.

STADE G : (S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, chlorhydrate

En procédant comme au stade E de l'exemple 1, on obtient le produit attendu.

Rendement : 87 %

STADE H : Z(S)PyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme au stade F de l'exemple 1, mais en remplaçant le (S)(N^t-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le (S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Rendement : 72 %

STADE I : (S)PyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme au stade G de l'exemple 1, mais en remplaçant le Z(S)-PyroGlu(S)(N^t-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le Z(S)PyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Rendement : 57 %

25 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	59,32	7,74	15,37
Trouvé	59,11	7,93	15,66

EXAMPLE 6 : (S)PyroGlu-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

Les stades A à E sont identiques aux stades A à E de l'exemple 5.

35 STADE F : tBOC-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme au stade F de l'exemple 5, mais en remplaçant la tBOC-(S)Leu-OH par la tBOC-(S)(N^{II}-Me)His-OH, on obtient le produit attendu.

Rendement : 83 %

STAGE G : (S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate

En procédant comme au stade G de l'exemple 5, mais en remplaçant le tBOC-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le tBOC-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Rendement : 81 %

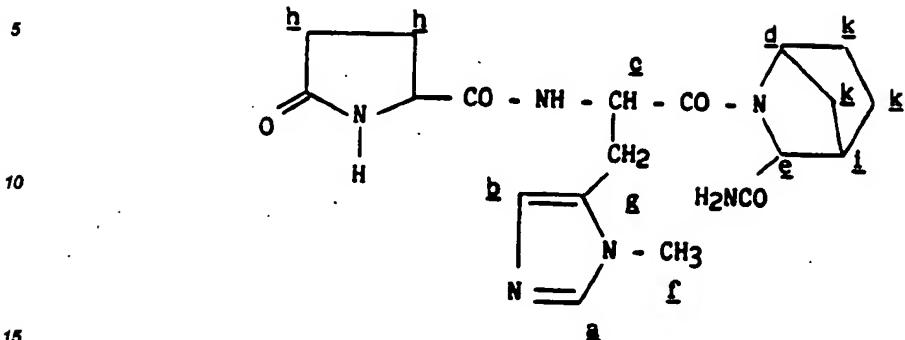
STADE H : Z(S)PyroGlu-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme au stade H de l'exemple 5, mais en remplaçant le (S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le (S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

STADE I : (S) PyroGlu-(S)(N^{II}-Me)HIS-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme au stade I de l'exemple 5, mais en remplaçant le Z(S)PyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le Z(S)PyroGlu-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Rendement : 66 %

Résonance magnétique nucléaire du proton (D₂O) :

- a δ = 7,5 ppm (1H,s)
- b δ = 6,8 ppm (1H,s)
- c δ = 5,0 ppm (1H,m)
- 20 d δ = 4,5 ppm (1H,m)
- e δ = 4,3 ppm (1H,m)
- f δ = 3,8 ppm (3H,s)
- g δ = 3,0 ppm (2H,m)
- h δ = 2,5 ppm (4H,m)
- 25 i δ = 2,7 ppm (1H,m)
- k δ = 1,6 ppm (6H,m)

EXAMPLE 7 : (S)HomoPyroGlu-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

30 Les stades A à G sont identiques aux stades A à G de l'exemple 6.

STADE H : (S)HomoPyroGlu-(S)(N^{II}-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

35 En procédant comme au stade H de l'exemple 6, mais en remplaçant l'ester activé de N-hydroxysuccinimide de Z(S)PyroGlu-OH par l'ester activé d'hydroxysuccinimide de (S)HomoPyroGlu-OH, on obtient le produit attendu.

Rendement : 83 %

Microanalyse élémentaire :

40

	C %	H %	N %
Calculé	57,68	6,78	20,18
Trouvé	57,60	6,75	19,88

45 EXAMPLE 8 : (S)HomoPyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

Les stades A à G sont identiques aux stades A à G de l'exemple 5.

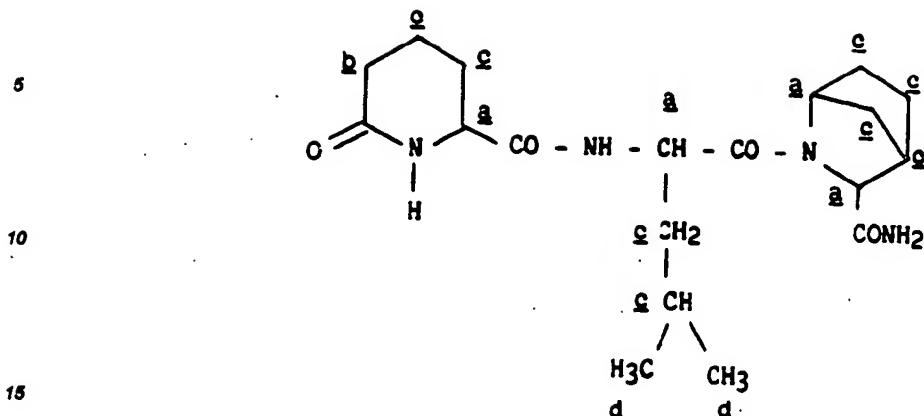
STADE H : (S)HomoPyroGlu-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

50

En procédant comme au stade H de l'exemple 5 mais en remplaçant l'ester activé d'hydroxysuccinimide de Z(S)PyroGlu-OH par l'ester activé de N-hydroxysuccinimide de (S)HomoPyroGlu -OH, on obtient le produit attendu.

Rendement : 64 %

55 Résonance magnétique nucléaire du proton (DMSO d₆) :

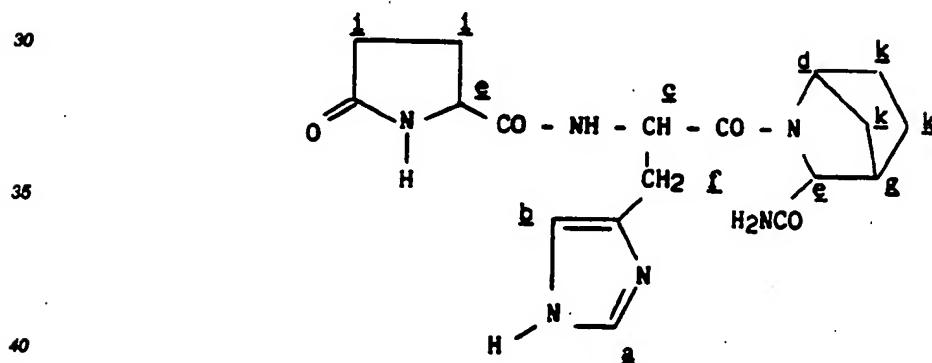


- a δ entre 4 et 4,6 ppm (4H,m)
b δ = 2,6 ppm (2H,m)
20 c δ entre 2,2 et 1,4 ppm (14H,m)
d δ = 0,9 ppm (6H,d)

EXEMPLE 9 : (S)PyroGlu-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

25 En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade F la tBOC-(S)Leu-OH par la tBOC(S)His-OH, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton (DMSO d₆) :

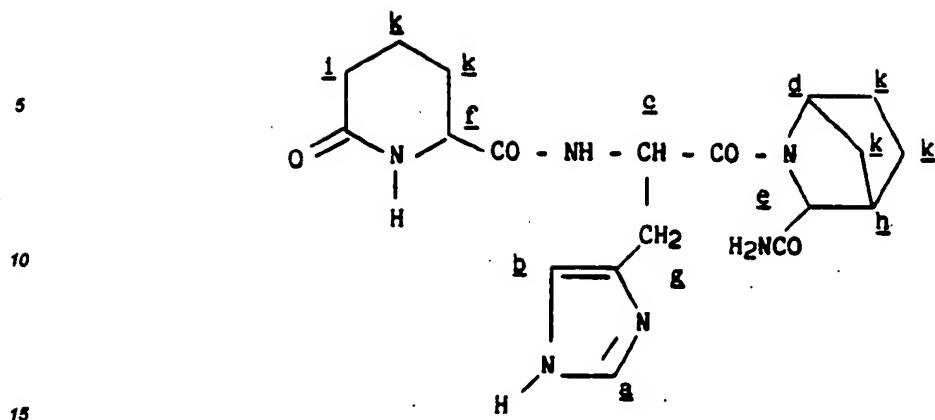


- a δ = 7,85 ppm (1H,s)
b δ = 6,95 ppm (1H,s)
45 c δ = 4,75 ppm (1H,m)
d δ = 4,55 ppm (1H,m)
e δ = 4,05 ppm (2H,m)
f δ entre 3,2 et 2,8 ppm (2H,m)
g δ = 2,7 ppm (1H,m)
50 h δ entre 2,4 et 1,7 ppm (4H,m)
k δ entre 1,7 et 1,3 ppm (6H,m)

EXEMPLE 10 : (S)HomoPyroGlu-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

55 En procédant comme dans l'exemple 9, mais en remplaçant au stade H le Z(S)PyroGlu-OH par le (S)HomoPyroGlu-OH, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton (DMSO d₆) :

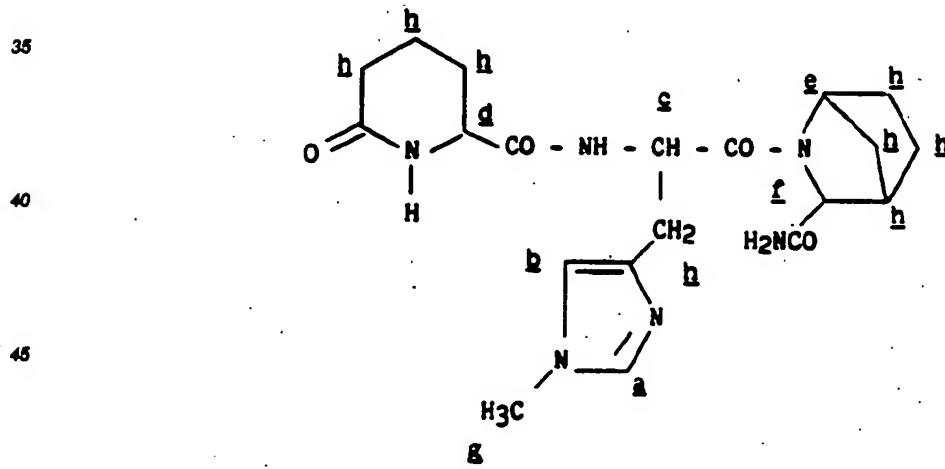


- a δ = 7,7 ppm (1H,s)
b δ = 6,95 ppm (1H,s)
c δ = 4,75 ppm (1H,m)
d δ = 4,55 ppm (1H,m)
e δ = 4,00 ppm (1H,d)
f δ = 3,90 ppm (1H,m)
g δ entre 3,1 et 2,8 ppm (2H,m)
h δ = 2,75 ppm (1H,m)
i δ = 2,1 ppm (2H,t)
k δ entre 2,0 et 1,2 ppm (10H,m)

EXAMPLE 11 : (S)HomoPyroGlu-(S)(N^t-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

30 En procédant comme dans l'exemple 7, mais en remplaçant au stade F la tBOC-(S)(N^t-Me)His-OH par la tBOC-(S)(N^t-Me)His-OH, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton ($CDCl_3$) :



- a δ = 7,3 ppm (1H,s)
b δ = 6,7 ppm (1H,s)
c δ = 4,9 ppm (1H,m)
d δ = 4,5 ppm (1H,m)
e δ = 4,3 ppm (1H,m)
f δ = 4,0 ppm (1H,m)
g δ = 3,8 ppm (3H,s)
h δ entre 3,3 et 1,5 ppm (15H,m)

EXEMPLE 12 : (S)PyroGlu-(S)His-(1R,3R,4S)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en remplaçant au stade F, le (1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le (1R,3R,4S)ABH-NH₂ obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

EXEMPLE 13 : OTh-(S)(N^t-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade F la tBOC-(S)Leu-OH par la tBOC-(S)(N^t-Me)His-OH et au stade H le Z-(S)PyroGlu-OH par le Z-OTh-OH, on obtient le produit attendu.

Rendement : 66 %

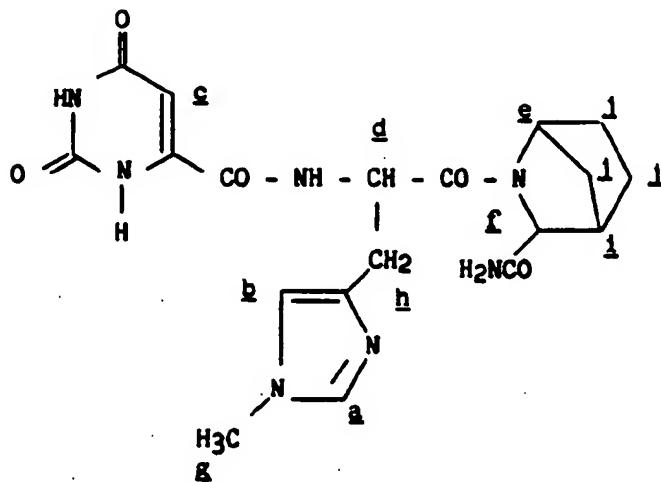
Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
Calculé	51,42	5,75	19,99	7,63
Trouvé	51,33	5,76	20,09	7,98

EXEMPLE 14 : dOPyr-(S)(N^t-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 13, mais en remplaçant au stade H la Z-OTh-OH par le Z-dOPyr-OH, on obtient le produit attendu.

Rendement : 53 %

Résonance magnétique nucléaire du proton (DMSO d₆) :

- a δ = 7,4 ppm (1H,s)
b δ = 6,9 ppm (1H,s)
c δ = 6,0 ppm (1H,s)
d δ = 4,8 ppm (1H,m)
e δ = 4,6 ppm (1H,m)
f δ = 4,0 ppm (1H,d)
g δ = 3,6 ppm (3H,s)
h δ = 2,9 ppm (2H,m)
i δ = 2,7 ppm (1H,m)
j δ = 1,5 ppm (6H,m)

EXEMPLE 15 : OAz-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade H le Z-(S)PyroGlu-OH par le Z-OAz-OH préparé selon K. TANAKA, S. YOSHIFUZI et Y. NITTA, Hétérocycles, 1986, 24 (9), 2539, on obtient le pro-

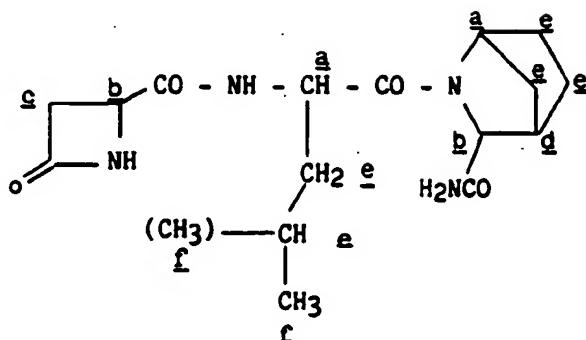
duit attendu.

Rendement : 43 %

Résonance magnétique nucléaire du proton (DMSO d₆) :

5

10



15

- 20 a δ = 4,5 ppm (2H,m)
- b δ = 4,0 ppm (2H,m)
- c = entre 3,1 et 2,6 ppm (2H,m)
- d δ = 2,7 ppm (1H,m)
- e δ = 1,8 ppm (9H,m)
- f δ = 0,9 ppm (6H,m)

25

EXAMPLE 16 : OIQ-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade H le Z(S)PyroGlu-OH par le Z-OIQ-OH préparé selon H. MAEDA et M. SUZUKI, Chem. Pharm. Bull. 1988, 36(1), 190, on obtient le produit attendu.

EXAMPLE 17 : (S)HomoPyroGlu-(S)Leu-MIABO-NH₂ "isomère α"

En procédant comme dans l'exemple 8, mais en remplaçant au stade A l'ABH-OH "isomères αδ" par le MIABO-OH "isomères αβ" obtenu dans la préparation A, on obtient le produit attendu.

EXAMPLE 18 : (S)PyroGlu-(S)(N^{II}-Me)His-dMABO-NH₂ "isomère α"

En procédant comme dans l'exemple 6, mais en remplaçant au stade A l'ABH-OH "isomères αδ" par le dMABO-OH "isomères αβ" obtenu dans la préparation B, on obtient le produit attendu.

EXAMPLE 19 : (S)PyroGlu-(S)Leu-dMABO-NH₂ "isomère α"

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade A l'ABH-OH "isomères αδ" par le dMABO-OH "isomères αβ" obtenu dans la préparation B, on obtient le produit attendu.

Rendement : 53 %

Microanalyse élémentaire :

50

	C %	H %	N %
Calculé	62,05	8,43	13,78
Trouvé	62,20	8,66	13,33

55 **EXAMPLE 20 : (S)PyroGlu-(S) Leu-MIABO-NH₂ "isomère α"**

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade A l'ABH-OH "isomères αδ" par le MIABO-OH "isomères αβ" obtenu dans la préparation A, on obtient le produit attendu.

EXEMPLE 21 : OIQ-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade F la tBOC-(S)Leu-OH par la tBOC-(S)(N-Me)His-OH et au stade H le Z-(S)PyroGlu-OH par le Z-OiQ-OH préparé selon M.MAEDA et M.SUZUKI, Chem.Pharm.Bull.1988, 36 (1), 190, on obtient le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	62,06	6,08	18,09
Trouvé	61,71	6,55	18,44

EXEMPLE 22 : (S)OAz-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

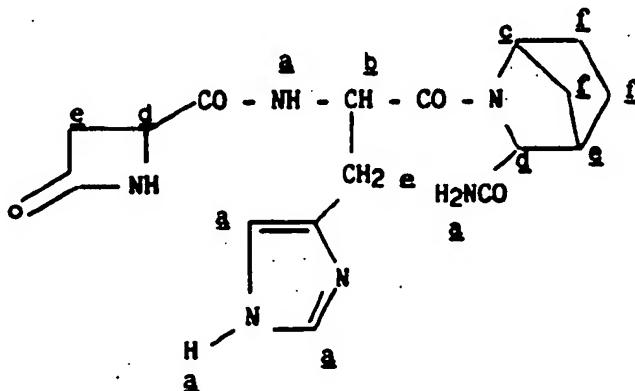
En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade F la tBOC-(S)Leu-OH par la tBOC-(S)(N-Me)His-OH et au stade H le Z-(S)PyroGlu-OH par le Z-OAz-OH préparé selon K.TANAKA, S.YOSHIFUZI et Y.NITTA, Hétérocycles, 1986, 24 (9), 2539, on obtient le produit attendu.

Rendement : 51 %Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	55,66	6,23	21,64
Trouvé	56,03	6,51	21,61

EXEMPLE 23 : (S)OAz-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade F la tBOC-(S)Leu-OH par la tBOC-(S)His-OH et au stade H le Z-(S)PyroGlu-OH par le Z-OAz-OH préparé selon K.TANAKA, S.YOSHIFUZI et Y.NITTA, Hétérocycles, 1986, 24 (9), 2549, on obtient le produit attendu.

Rendement : 61 %Résonance magnétique nucléaire du proton (DMSO d₆)a δ entre 8,2 et 7,0 ppm (6H,m)b δ = 4,8 ppm (1H,m)c δ = 4,6 ppm (1H,m)d δ = 4,0 ppm (2H,m)e δ = entre 3,1 et 2,5 ppm (5H,m)f δ ≈ 1,5 ppm (6H,m)

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION**EXEMPLE 24 : Déficit cholinergique aux barbituriques chez le Rat**

5

Chez le Rat, la narcose au pentobarbital (60 mg/kg ip) entraîne un hypofonctionnement marqué de la neurotransmission cholinergique qui se manifeste notamment par la baisse (- 48 %) de la capture synaptosomale de choline à haute affinité (HACU) mesurée après 20 minutes de narcose. Cette capture sodium-dépendante constitue normalement le facteur limitant de la synthèse d'acétylcholine. L'administration de TRH (10 mg/kg ip) simultanément à celle de pentobarbital n'inhibe pas la narcose mais s'oppose (- 35 %) à la baisse d'HACU induit par le barbiturique.

10

Dans les mêmes conditions et à la dose de 10 mg/kg ip, le composé de l'exemple 1 inhibe de 66 % la baisse de l'HACU.

15

EXEMPLE 25 : Tremblements à l'oxotrémorine chez la Souris

L'administration d'oxotrémorine (0,5 mg/kg ip) chez la Souris entraîne des symptômes neurologiques muscariniques d'origine centrale dont les tremblements en sont l'expression la plus marquée. Ceux-ci atteignent leur maximum d'intensité après 15 minutes et disparaissent en une heure. L'administration de TRH (10 mg/kg ip) 30 minutes avant l'oxotrémorine entraîne une potentialisation (+ 90 %) des tremblements mesurés à l'acmée d'action de l'agoniste muscarinique. Mais cet effet n'apparaît plus à la dose de 3 mg/kg ip.

20

Dans les mêmes conditions, le composé de l'exemple 1 exerce la même potentialisation (+ 90 %) à la dose de 10 mg/kg ip sans induire de tremblements par lui-même.

25

Cet effet est encore marqué (+ 80 %) et significatif à la dose de 3 mg/kg ip. Il se manifeste encore 60 minutes après l'administration d'oxotrémorine alors que les animaux témoins ne présentent plus de tremblements.

Par voie orale, à la dose de 10 mg/kg, le composé de l'exemple 1 exerce un effet identique à celui observé par voie IP à la dose de 3 mg/kg. La TRH administrée par voie orale n'exerce aucun effet potentialisateur.

30

L'origine de cet effet potentialisateur des actions centrales de l'oxotrémorine apparaît différente dans nos conditions expérimentales, entre la TRH et le composé pris en exemple. En effet, en présence d'une très faible dose (0,01 mg/kg) de scopolamine qui ne s'oppose pas aux tremblements chez les animaux témoins, l'effet potentialisateur du composé de l'exemple 1 disparaît alors que celui de la TRH subsiste.

Le composé de l'exemple 1 apparaît donc comme un agent facilitateur cholinergique tandis que la TRH pourrait exercer cet effet potentialisateur par agonisme dopaminergique.

35

EXEMPLE 26 : Interaction avec la clonidine

Chez la Souris, la clonidine, agoniste α_2 central, entraîne un effet sédatif hypometabolisant cérébral qui conduit à une augmentation (+ 80 %) du temps de survie cérébrale lors d'arrêt cardiaque brutal provoqué par l'injection intraveineuse d'une dose massive de $MgCl_2$.

Administrée simultanément à la clonidine, la TRH antagonise l'effet de l'agoniste α_2 (1 mg/kg ip : - 20 %; 3 mg/kg ip : - 80 %) sans avoir d'effet propre dans le test utilisé.

Dans les mêmes conditions, le composé de l'exemple 1 antagonise l'effet sédatif de la clonidine (0,3 mg/kg ip : -20% ; 1 mg/kg ip : -70%).

45

Le composé de l'exemple 1 facilite donc la neurotransmission noradrénergique et s'oppose à la sédation provoquée par l'inhibition de cette neurotransmission.

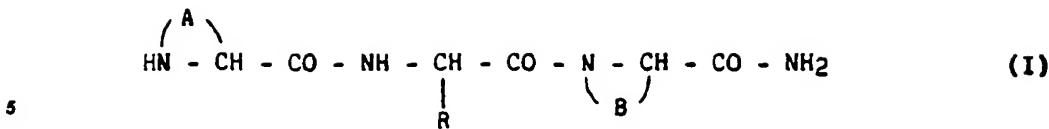
Revendications

50

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Composés de formule générale (I) :

55



5 dans laquelle :

- A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :
- 10 - un groupement oxo-2 pyrrolidinyle-5,
 - un groupement oxo-2 pipéridinyle-6,
 - un groupement dioxo-2,6 tétrahydro-1,2,3,6 pyrimidinyle-4,
 - un groupement oxo-2 thiazolidinyle-4,
 - un groupement oxo-2 azetidinyle-4 ,
 - un groupement oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyte-3,
- 15 B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique saturée choisie parmi l'aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane, les (dialkyl (C₁-C₆) linéaires ou ramifiés)-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane,
- 20 R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupement (imidazolyl-4) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,
 le terme inférieur indiquant que les groupements ainsi qualifiés comptent de 1 à 6 atomes de carbone,
- 25 leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
2. Composés selon la revendication 1 tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 30 3. Composés selon la revendication 1 tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle dialkyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 35 4. Composés selon les revendications 1 et 3 tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle diméthyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 40 5. Composés selon les revendications 1 et 3 tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 45 6. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le PyroGlu-(N^t-Me)His-ABH-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, (N^t-Me)His représentant le radical méthyl-1 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
- 50 7. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le PyroGlu-Leu-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, Leu représentant le radical leucyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
- 55 8. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le PyroGlu-(N^{II}-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, (N^{II}-Me)His le radical méthyl-3 histydile et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
9. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le HomoPyroGlu-(N^{II}-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, (N^{II}-Me)His le radical méthyl-3

histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.

10. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le HomoPyroGlu-Leu-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, Leu représentant le radical leucyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
11. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le PyroGlu-His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, His représentant le radical histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
12. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, His le radical histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
13. Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le HomoPyroGlu-(N²-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, (N²-Me)His le radical méthyl-1 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
14. Composé selon les revendications 1, 3 et 5 qui est le HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, Leu représentant le radical leucyle, MIABO le radical méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.
15. Composé selon les revendications 1, 3 et 4 qui est le PyroGlu-(N²-Me)His-dMABO-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5 (N²-Me)His le radical méthyl-1 histidyle et dMABO le radical diméthyl-1,4 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.
16. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) caractérisé en ce que l'on protège la fonction amine d'un amino-acide de formule (II) dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), par un radical protecteur (P) tel que le tert.butoxycarbonyle (BOC), ou le benzyloxycarbonyle (Z) sous l'action d'un réactif approprié pour conduire à un dérivé de formule (III) :



dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment,
sur lequel on fait réagir, à une température comprise entre -15 et 0°C, en présence de triéthylamine, le chloroformiate d'éthyle puis l'ammoniaque,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment,
que l'on déprotège par un procédé approprié comme par exemple par action de l'acide chlorhydrique ga-

zeux dans un solvant anhydre tel que le dioxane ou l'acétate d'éthyle dans le cas où P = t.BOC ou par hydrogénéation catalytique dans le cas où P = Z, pour conduire à un dérivé de formule (V) :

5



10

dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation, qui est couplé avec un deuxième amino-acide protégé de formule (VI) :

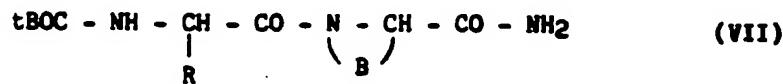
15



20

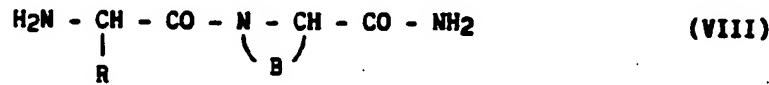
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un dérivé de formule (VII) :

25



35

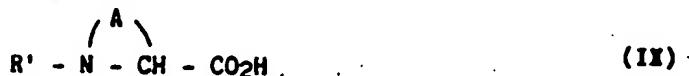
dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I) dont on sépare, si on le souhaite, les diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation, que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme par exemple le dioxane ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VIII) :



35

dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I), qui est couplé avec un troisième amino-acide éventuellement protégé de formule (IX) :

40



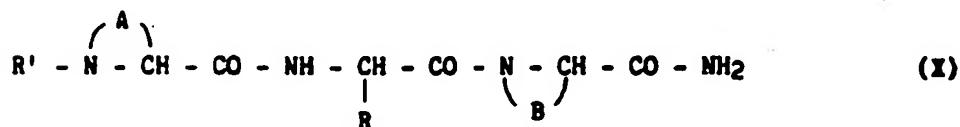
45

dans laquelle R' est un hydrogène, ou un groupement protecteur tel que par exemple un benzyloxycarbonyle (Z), ou avec un ester activé de cet amino-acide éventuellement protégé, pour conduire :

50

- ou bien à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est un hydrogène, qui est, si on le désire transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- ou bien à un dérivé de formule (X) :

55



dans le cas où R' est un groupement protecteur, R et B ayant la même signification que dans la formule (I).

qui est déprotégé par une technique de déprotection comme par exemple une hydrogénéation catalytique pour conduire à un dérivé de formule (I),

5 qui est, si on le désire transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou séparé en ses isomères selon une technique classique de séparation que l'on salifie si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 17. Composés de formule (II) selon la revendication 16, qui sont les acides dialkyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane carboxyliques-3, utiles dans la préparation des composés de formule (I).

15 18. Composés de formule (III) selon la revendication 16, utiles dans la préparation des composés de formule (I).

19. Composés de formule (IV) selon la revendication 16, utiles dans la préparation des composés de formule (I).

20 20. Composés de formule (V) selon la revendication 16, utiles dans la préparation des composés de formule (I).

21. Composés de formule (VI) selon la revendication 16, utiles dans la préparation des composés de formule (I).

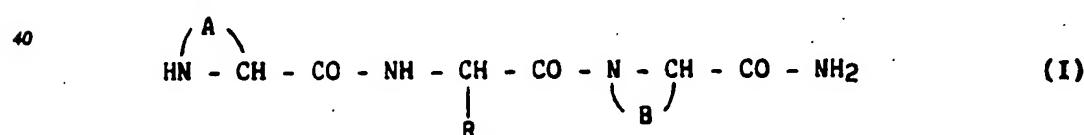
22. Composés de formule (VII) selon la revendication 16, utiles dans la préparation des composés de formule (I).

25 23. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

30 24. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 23 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 25 utiles pour le traitement des désordres constitutifs et des troubles neurocomportementaux associés au vieillissement et aux maladies dégénératives du système nerveux, aigües ou chroniques comme la maladie d'Alzheimer, l'accident vasculaire cérébral, le traumatisme spinal ou la sclérose amyotrophique latérale.

35 Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

1. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) :



45 dans laquelle :

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

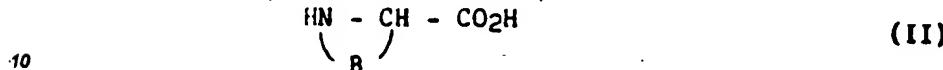
- un groupement oxo-2 pyrrolidinylo-5,
- un groupement oxo-2 pipéridinylo-6,
- un groupement dioxo-2,6 tétrahydro-1,2,3,6 pyrimidinylo-4,
- un groupement oxo-2 thiazolidinylo-4,
- un groupement oxo-2 azetidinylo-4,
- un groupement oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolinylo-3,

50 B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique saturée choisie parmi l'aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane, les (dialkyl (C₁-C₆) linéaires ou ramifiés)-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane,

55 R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupement (imidazolyl-4) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,

le terme inférieur indiquant que les groupements ainsi qualifiés comptent de 1 à 8 atomes de carbone, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, ainsi que leurs sels d'addition à une acide pharmaceutiquement acceptable,

5 caractérisé en ce que l'on protège la fonction amine d'un amino-acide de formule (II) dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



15 dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), par un radical protecteur (P) tel que le tert.butoxycarbonyle (tBOC), ou le benzyloxycarbonyle (Z) sous l'action d'un réactif approprié pour conduire à un dérivé de formule (III) :



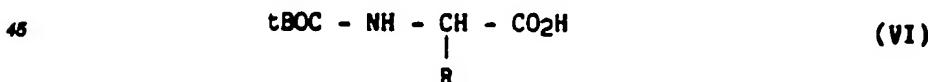
25 dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment, sur lequel on fait réagir, à une température comprise entre -15 et 0°C, en présence de triéthylamine, le chloroformiate d'éthyle puis l'ammoniaque, pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



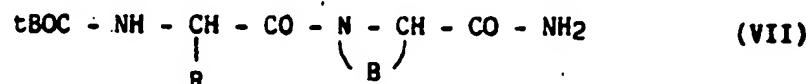
30 dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment, que l'on déprotège par un procédé approprié comme par exemple par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre tel que le dioxane ou l'acétate d'éthyle dans le cas où P = tBOC ou par hydrogénéation catalytique dans le cas où P = Z, pour conduire à un dérivé de formule (V) :



40 dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation, qui est couplé avec un deuxième amino-acide protégé de formule (VI) :

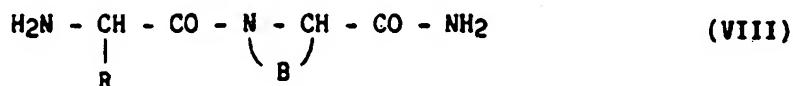


50 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un dérivé de formule (VII) :



dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I) dont on sépare, si on le souhaite, les diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation,

que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme par exemple le dioxane ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VIII) :



10

dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I), qui est couplé avec un troisième amino-acide éventuellement protégé de formule (IX) :

13



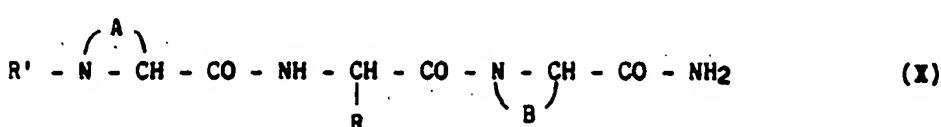
dans laquelle R' est un hydrogène, ou un groupement protecteur tel que par exemple un benzyloxycarbonyle (Z).

20

ou avec un ester activé de cet amino-acid éventuellement protégé, pour conduire :

- ou bien à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est un hydrogène, qui est, si on le désire transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
 - ou bien à un dérivé de formule (X) :

25



30

dans le cas où R' est un groupement protecteur, R et B ayant la même signification que dans la formule (I), qui est déprotégé par une technique de déprotection comme par exemple une hydrogénéation catalytique pour conduire à un dérivé de formule (I).

qui est, si on le désire transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou séparé en ses isomères selon une technique classique de séparation que l'on salifie si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable.

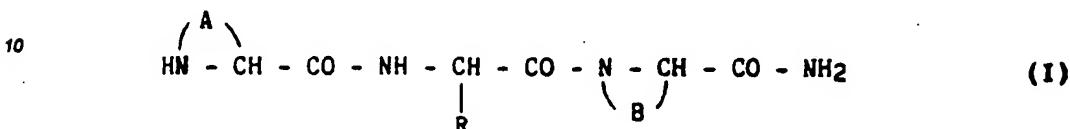
2. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 3. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle dialkyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 4. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 3 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle diméthyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 5. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 3 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 6. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-(N^t-Me)His-ABH-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyl-5, (N^t-Me)His représentant le radical méthyl-1 histidine et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.

7. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-Leu-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, Leu représentant le radical leucyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
8. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-(N²-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, (N²-Me)His le radical méthyl-3 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
9. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-(N²-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, (N²-Me)His le radical méthyl-3 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
10. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-Leu-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, Leu représentant le radical leucyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
11. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, His représentant le radical histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
12. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyl-6, His le radical histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
13. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-(N²-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyl-6, (N²-Me)His le radical méthyl-1 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
14. Procédé de préparation selon les revendications 1, 3 et 5 du composé qui est le HomoPyroGlu-Leu-MIA-BO-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyl-6, Leu représentant le radical leucyle, MIABO le radical méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.
15. Procédé de préparation selon les revendications 1, 3 et 4 du composé qui est le PyroGlu-(N²-Me)His-dMABO-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidinone-2 carbonyle-5, (N²-Me)His le radical méthyl-1 histidyle et dMABO le radical diméthyl-1,4 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.
16. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (II) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
17. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (III) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
18. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (IV) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
19. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (V) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
20. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (VI) utiles dans la préparation des composés de formule (I).

21. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (VIII) utiles dans la préparation des composés de formule (I).

5 Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) :



15 dans laquelle

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

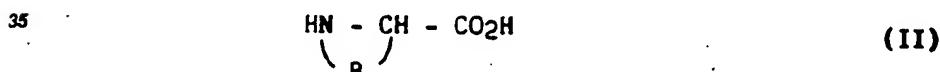
- un groupement oxo-2 pyrrolidinyle-5,
- un groupement oxo-2 pipéridinyle-6,
- un groupement dioxo-2,6 tétrahydro-1,2,3,6 pyrimidinyle-4,
- un groupement oxo-2 thiazolidinyle-4,
- un groupement oxo-2 azetidinyle-4,
- un groupement oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyle-3,

20 B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique saturée choisie parmi l'aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane, les (dialkyl (C₁-C₆) linéaires ou ramifiés)-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane,

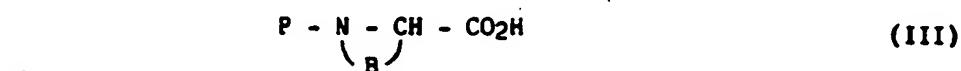
25 R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupement (imidazolyl-4) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,

30 le terme inférieur indiquant que les groupements ainsi qualifiés comptent de 1 à 6 atomes de carbone, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

35 caractérisé en ce que l'on protège la fonction amine d'un amino-acide de formule (II) dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



40 dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), par un radical protecteur (P) tel que le tert.butoxycarbonyle (tBOC), ou le benzyloxycarbonyle (Z) sous l'action d'un réactif approprié pour conduire à un dérivé de formule (III) :



dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment, sur lequel on fait réagir, à une température comprise entre -15 et 0°C, en présence de triéthylamine, le chloroformate d'éthyle puis l'ammoniaque, pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



55

dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment, que l'on déprotège par un procédé approprié comme par exemple par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre tel que le dioxane ou l'acétate d'éthyle dans le cas où P = t.BOC ou par hydrogénéation catalytique dans le cas où P = Z,

pour conduire à un dérivé de formule (V) :

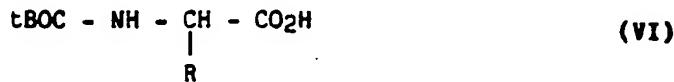
5



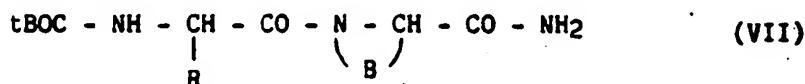
10

dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),
dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation,
qui est couplé avec un deuxième amino-acide protégé de formule (VI) :

15



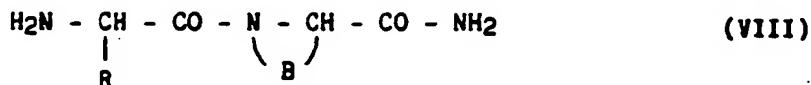
20



25

dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I) dont on sépare, si on le souhaite,
les diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation,
que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme
par exemple le dioxane ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VIII) :

30



35

dans laquelle R et B ont la même signification que dans la formule (I),
qui est couplé avec un troisième amino-acide éventuellement protégé de formule (IX) :

40



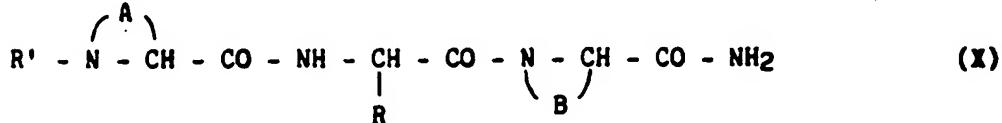
45

dans laquelle R' est un hydrogène, ou un groupement protecteur tel que par exemple un benzyloxycarbonyle (Z),

ou avec un ester activé de cet amino-acide éventuellement protégé, pour conduire :

- ou bien à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est un hydrogène, qui est, si on le désire transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- ou bien à un dérivé de formule (X) :

50



55

dans le cas où R' est un groupement protecteur, R et B ayant la même signification que dans la formule (I),
qui est déprotégé par une technique de déprotection comme par exemple une hydrogénéation catalytique
pour conduire à un dérivé de formule (I),
qui est, si on le désire transformé en son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou
déparé en ses isomères selon une technique classique de séparation que l'on sait si on le désire par

- un acide pharmaceutiquement acceptable.
2. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 3. Procédé de préparation selon la revendication 1 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle dialkyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 4. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 3 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle diméthyl-1,4 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 5. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 3 de composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 bicyclo [2.2.2] octane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
 6. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, (N^ε-Me)His représentant le radical méthyl-1 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 7. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-Leu-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, Leu représentant le radical leucyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 8. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, (N^ε-Me)His le radical méthyl-3 histydile et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 9. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, (N^ε-Me)His le radical méthyl-3 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 10. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-Leu-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, Leu représentant le radical leucyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 11. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le PyroGlu-His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidone-2 carbonyle-5, His représentant le radical histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 12. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyl-6, His le radical histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.
 13. Procédé de préparation selon les revendications 1 et 2 du composé qui est le HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyl-6, (N^ε-Me)His le radical méthyl-1 histidyle et ABH le radical aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.1] heptane.

14. Procédé de préparation selon les revendications 1, 3 et 5 du composé qui est le HomoPyroGlu-Leu-MIA-BO-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, HomoPyroGlu représentant le radical pipéridinone-2 carbonyle-6, Leu représentant le radical leucyle, MIABO le radical méthyl-4 isopropyl-1 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.
- 5
15. Procédé de préparation selon les revendications 1, 3 et 4 du composé qui est le PyroGlu-(N^{II}-Me)His-dMA-BO-NH₂ ses diastéréoisomères, énantiomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, PyroGlu représentant le radical pyrrolidinone-2 carbonyle-5 (N^{II}-Me)His le radical méthyl-1 histidyle et dMABO le radical diméthyl-1,4 aza-2 carbonyl-3 bicyclo [2.2.2] octane.
- 10
16. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (II) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
- 15
17. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (III) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
- 20
18. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (IV) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
- 25
19. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (V) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
- 30
20. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (VII) utiles dans la préparation des composés de formule (I).
- 25
21. Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (VIII) utiles dans la préparation des composés de formule (I).

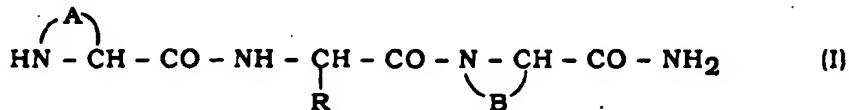
30

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

35

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



In der

A zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist;

- eine 2-Oxo-pyrrolidin-5-yl-gruppe,
- eine 2-Oxo-piperidin-8-yl-gruppe,
- eine 2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-4-yl-gruppe,
- eine 2-Oxo-thiazolidin-4-yl-gruppe,
- eine 2-Oxo-azetidin-4-yl-gruppe,
- eine 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinol-3-yl-gruppe,

B zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, eine gesättigte polycyclische Struktur ausgewählt aus 2-Aza-bicyclo-[2.2.1]heptan und 1,4-(geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-dialkyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanen,

R ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Niedrigalkylgruppe, eine (Imidazol-4-yl)-methylgruppe, die gegebenenfalls an einem der Stickstoffatome durch eine geradkettige oder verzweigte Niedrigalkylgruppe substituiert ist,

bedeuten, wobei der Begriff "Niedrig" darauf hinweist, daß die in dieser Weise bezeichneten Gruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, deren Enantiomere, Diastereoisomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin B mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptanring bildet, deren Enantiomere, Diastereoisomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 5 3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin B zusammen mit dem Stickstoff und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 1,4-Dialkyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomere, Diastereoisomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 10 4. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 3, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 1,4-Dimethyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomere, Diastereoisomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 15 5. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 3, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 4-Methyl-1-isopropyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomere, Diastereoisomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 20 6. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich PyroGlu-(N^c-Me)-His-ABH-NH₂, deren Enantiomere, Diastereoisomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^c-Me)His den 1-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 25 7. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich PyroGlu-Leu-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, Leu den Leucylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 30 8. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich PyroGlu-(N^c-Me)-His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^c-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 35 9. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich HomoPyroGlu-(N^c-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, (N^c-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 40 10. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich HomoPyroGlu-Leu-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, Leu den Leucylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 45 11. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich PyroGluHis-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, His den Histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 50 12. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, His den Histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 55 13. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, nämlich HomoPyroGlu-(N^c-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, (N^c-Me)His den 1-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 60 14. Verbindung nach den Ansprüchen 1, 3 und 5, nämlich HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren

Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-8-carbonylrest, Leu den Leucylrest und MIABO den 4-Methyl-1-isopropyl2-aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octanrest bedeuten.

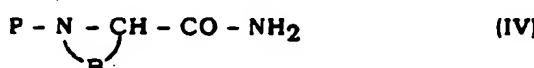
- 5 15. Verbindung nach den Ansprüchen 1, 3 und 4, nämlich PyroGlu-(N^z-Me)-His-dMABO-NH₂, deren Diastereoisomere, Enantiomere und Epimere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidinon-5-carbonylrest, (N^z-Me)His den 3 -Methyl-histidylrest und dMABO den 1,4-Dimethyl-2-aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octanrest bedeuten.
- 10 16. Verfahren zur Herstellung der Derivate der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminogruppe einer Aminosäure der Formel (II), die man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Isomeren aufgetrennt hat:



in der B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, unter der Einwirkung eines geeigneten Reagens mit einer Schutzgruppe (P), wie der tert.-Butoxycarbonylgruppe (tBOC) oder der Benzzyloxycarbonylgruppe (Z) schützt, so daß man ein Derivat der Formel (III) erhält:



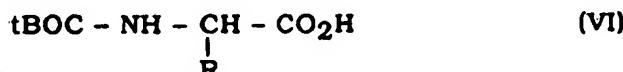
25 In der B und P die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welches bei einer Temperatur zwischen -15 und 0°C in Gegenwart von Triethylamin mit Chlorameisensäureethylester und dann mit Ammoniak umsetzt, so daß man ein Derivat der Formel (IV) erhält:



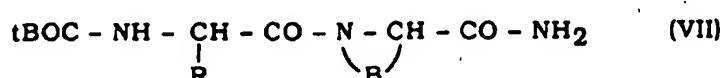
35 In der B und P die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, von dem man mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens, beispielsweise durch Einwirkung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie Dioxan oder Ethylacetat, dann, wenn P = tBOC bedeutet, oder durch katalytische Hydrierung, wenn P = Z bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (V) erhält:



45 In der B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, das man gewünschtenfalls mit Hilfe klassischer Trennmethoden in die Isomeren auftrennt, welches mit einer zweiten geschützten Aminosäure der Formel (VI):

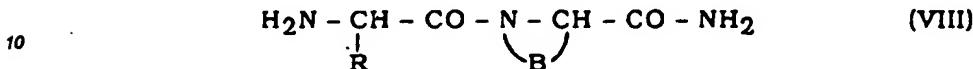


55 In der R die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, gekuppelt wird, so daß man ein Derivat der Formel (VII) erhält:

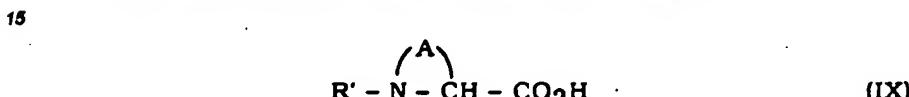


in der R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welches man gewünschtenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Diastereoisomeren oder Enantiomeren trennt,

5 von welchen man anschließend durch Einwirkung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan oder Ethylacetat, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (VIII) erhält

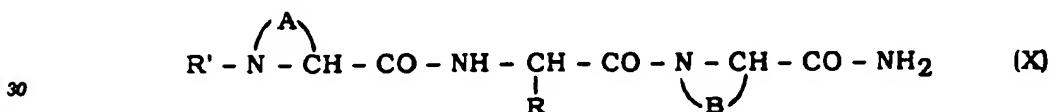


in der R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welches mit einer dritten, gegebenenfalls geschützten Aminosäure der Formel (IX):



20 in der R' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, wie beispielsweise eine Benzyloxycarbonylgruppe (Z) bedeutet, oder mit einem aktivierten Ester dieser gegebenenfalls geschützten Aminosäure gekuppelt wird, so daß man

- dann, wenn R' ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Derivat der Formel (I) erhält, welches gewünschtenfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in sein Additionssalz überführt wird,
- 25 - oder wenn R' eine Schutzgruppe darstellt, ein Derivat der Formel (X) erhält



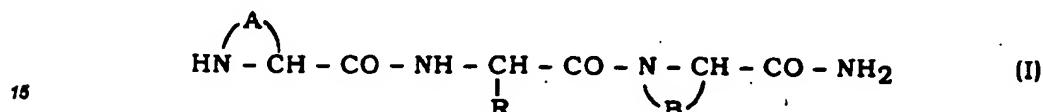
worin R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, von welchem man mit Hilfe einer Methode zur Abspaltung von Schutzgruppen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (I) erhält, welches gewünschtenfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in sein Additionssalz umgewandelt wird, oder mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in seine Isomeren aufgetrennt wird, die man gewünschtenfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in ein Salz überführt.

- 40 17. Verbindungen der Formel (II) nach Anspruch 16, nämlich die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeigneten 1,4-Dialkyl-2-aza-bicyclo-[2.2.2]octan-3-carbonsäuren.
18. Verbindungen der Formel (III) nach Anspruch 16, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 45 19. Verbindungen der Formel (IV) nach Anspruch 16, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
20. Verbindungen der Formel (V) nach Anspruch 16, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 50 21. Verbindungen der Formel (VII) nach Anspruch 16, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
22. Verbindungen der Formel (VIII) nach Anspruch 16, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 55 23. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 allein oder in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Bindemitteln oder Trägermaterialien.

24. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 23, enthaltend als Wirkstoff mindestens einen Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung von Verhaltensstörungen und Nervenverhaltensstörungen, die mit dem Altern und akuten oder chronischen degenerativen Erkrankungen des Nervensystems verbunden sind, wie die Alzheimer'sche Krankheit, Hirngefäßtraumata, Rückgrattraumata oder amyotrophische Lateralsklerose.

5 Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR

- 10 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



In der

A zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist,

- eine 2-Oxo-pyrrolidin-5-yl-gruppe,
- eine 2-Oxo-piperidin-6-yl-gruppe,
- eine 2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-4-yl-gruppe,
- eine 2-Oxo-thiazolidin-4-yl-gruppe,
- eine 2-Oxo-azetidin-4-yl-gruppe,
- eine 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinol-3-yl-gruppe,

B zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, eine gesättigte polycyclische Struktur ausgewählt aus 2-Aza-bicyclo-[2.2.1]heptan und 1,4-(geradkettige oder verzweigte (C_1-C_6)-dialkyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanen,

R ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Niedrigalkylgruppe, eine (Imidazol-4-yl)-methylgruppe, die gegebenenfalls an einem der Stickstoffatome durch eine geradkettige oder verzweigte Niedrigalkylgruppe substituiert ist,

bedeuten, wobei der Begriff "Niedrig" darauf hinweist, daß die in dieser Weise bezeichneten Gruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminogruppe einer Aminosäure der Formel (II), die man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Isomeren aufgetrennt hat:



40

In der B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, unter der Einwirkung eines geeigneten Reagens mit einer Schutzgruppe (P), wie der tert.-Butoxycarbonylgruppe (tBOC) oder der Benzoxycarbonylgruppe (Z) schützt, so daß man ein Derivat der Formel (III) erhält:



45

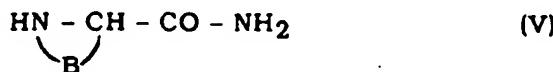
50 in der B und P die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

welches man bei einer Temperatur zwischen -15 und 0°C in Gegenwart von Triethylamin mit Chlorameisensäureethylester und dann mit Ammoniak umsetzt, so daß man ein Derivat der Formel (IV) erhält:

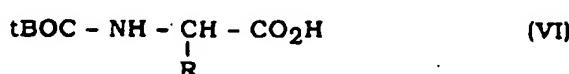


55 In der B und P die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

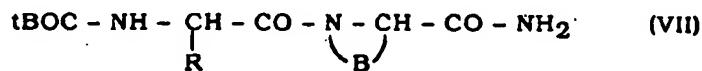
von dem man mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens, beispielsweise durch Einwirkung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie Dioxan oder Ethylacetat, dann, wenn P = tBOC bedeutet, oder durch katalytische Hydrierung, wenn P = Z bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (V) erhält:



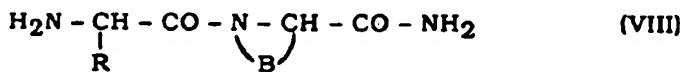
in der B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, das man gewünschtenfalls mit Hilfe klassischer Trennmethoden in die Isomeren auf trennt, welches mit einer zweiten geschützten Aminosäure der Formel (VI):



in der R die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, gekuppelt wird, so daß man ein Derivat der Formel (VII) erhält:



in der R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welches man gewünschtenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Diastereoisomeren oder Enantiomeren trennt, von welchen man anschließend durch Einwirkung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan oder Ethylacetat, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (VIII) erhält:

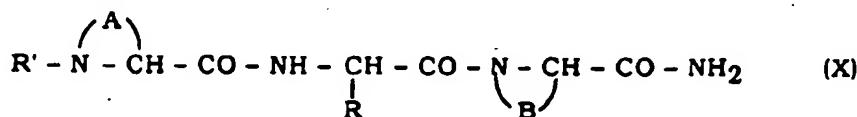


in der R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welches mit einer dritten, gegebenenfalls geschützten Aminosäure der Formel (IX):



in der R' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, wie beispielsweise eine Benzyloxycarbonylgruppe (Z) bedeutet, oder mit einem aktivierten Ester dieser gegebenenfalls geschützten Aminosäure gekuppelt wird, so daß man

- dann, wenn R' ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Derivat der Formel (I) erhält, welches gewünschtenfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in sein Additionssalz überführt wird,
- oder wenn R' eine Schutzgruppe darstellt, ein Derivat der Formel (X) erhält



worin R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, von welchem man mit Hilfe einer Methode zur Abspaltung von Schutzgruppen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung,

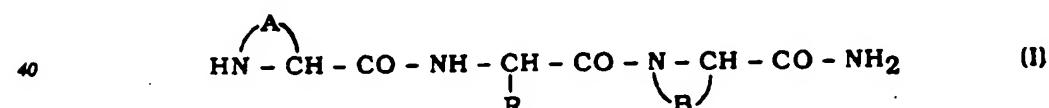
die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (I) erhält, welches gewünschterfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in sein Additionssalz umgewandelt wird, oder mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in seine Isomeren aufgetrennt wird, die man gewünschterfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in ein Salz überführt.

- 5 2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren, Epimeren sowie deren Additionssalzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 1,4-Dialkyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 15 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 1,4-Dimethyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 20 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 4-Methyl-1-isopropyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.
- 25 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 1-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 30 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-Leu-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, Leu den Leucylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 35 8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 40 9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 45 10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-Leu-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, Leu den Leucylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 50 11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGluHis-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, His den Histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 55 12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, His den Histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.

13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 1-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 5
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 3 und 5 zur Herstellung von HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, Leu den Leucylrest und MIABO den 4-Methyl- 1 -isopropyl2-aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octanrest bedeuten.
- 10
15. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 3 und 4 zur Herstellung von PyroGlu-(N^ε-Me)His-dMABO-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidinon-5-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und dMABO den 1,4-Dimethyl-2-aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octanrest bedeuten.
- 15
16. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 20
17. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
18. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 25
19. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (V), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
20. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VII), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 30
21. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VIII), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

- 35 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



in der

- 45 A zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist,
- eine 2-Oxo-pyrrolidin-5-yl-gruppe,
 - eine 2-Oxo-piperidin-6-yl-gruppe,
 - eine 2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-4-yl-gruppe,
 - eine 2-Oxo-thiazolidin-4-yl-gruppe,
 - eine 2-Oxo-azetidin-4-yl-gruppe,
 - eine 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinol-3-yl-gruppe,
- 50 B zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, eine gesättigte polycyclische Struktur ausgewählt aus 2-Aza-bicyclo-[2.2.1]heptan und 1,4-(geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-dialkyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanen,
- 55 R ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Niedrigalkylgruppe, eine (Imidazol-4-yl)-methylgruppe, die gegebenenfalls an einem der Stickstoffatome durch eine geradkettige oder verzweigte Niedrigalkylgruppe substituiert ist,
- bedeuten, wobei der Begriff "Niedrig" darauf hinweist, daß die in dieser Weise bezeichneten Gruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren

5 Additionssalzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminogruppe einer Aminosäure der Formel (II), die man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Isomeren aufgetrennt hat:



15 in der B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, unter der Einwirkung eines geeigneten Reagens mit einer Schutzgruppe (P), wie der tert.-Butoxycarbonylgruppe (tBOC) oder der Benzoyloxycarbonylgruppe (Z) schützt, so daß man ein Derivat der Formel (III) erhält:



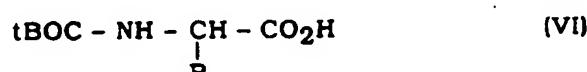
25 In der B und P die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welches man bei einer Temperatur zwischen -15 und 0°C in Gegenwart von Triethylamin mit Chlorameisensäureethylester und dann mit Ammoniak umsetzt, so daß man ein Derivat der Formel (IV) erhält:



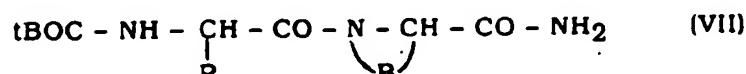
35 In der B und P die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, von dem man mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens, beispielsweise durch Einwirkung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie Dioxan oder Ethylacetat, dann, wenn P = tBOC bedeutet, oder durch katalytische Hydrierung, wenn P = Z bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (V) erhält:



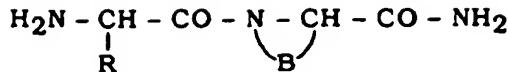
45 in der B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, das man gewünschterfalls mit Hilfe klassischer Trennmethoden in die Isomeren auftrennt, welches mit einer zweiten geschützten Aminosäure der Formel (VI):



45 In der R die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, gekuppelt wird, so daß man ein Derivat der Formel (VII) erhält:



in der R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welches man gewünschterfalls mit Hilfe einer klassischen Trennmethode in die Diastereoisomeren oder Enantiomeren trennt, von welchen man anschließend durch Einwirkung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan oder Ethylacetat, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (VIII) erhält:



(VIII)

5

in der R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, welches mit einer dritten, gegebenenfalls geschützten Aminosäure der Formel (IX):

10



(IX)

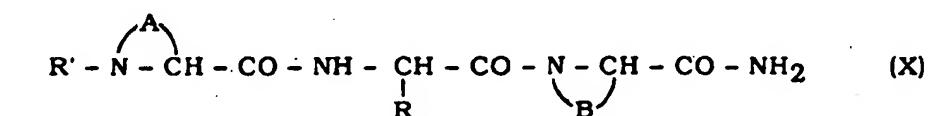
15

In der R' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, wie beispielsweise eine Benzyloxycarbonylgruppe (Z) bedeutet,

15

oder mit einem aktivierten Ester dieser gegebenenfalls geschützten Aminosäure gekuppelt wird, so daß man

20



(X)

25

worin R und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, von welchem man mit Hilfe einer Methode zur Abspaltung von Schutzgruppen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, die Schutzgruppe abspaltet, so daß man ein Derivat der Formel (I) erhält, welches gewünschtenfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure in sein Additionssalz überführt wird, oder wenn R' eine Schutzgruppe darstellt, ein Derivat der Formel (X) erhält.

30

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren, Epimeren sowie deren Additionssalzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.

35

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 1,4-Dialkyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.

40

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 1,4-Dimethyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.

45

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3 zur Herstellung von Verbindungen, worin B zusammen mit dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom, an die es gebunden ist, einen 4-Methyl-1-isopropyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanring bildet, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure.

50

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Enantiomeren, Diastereoisomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 1-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.

55

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-Leu-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehm-

baren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, Leu den Leucylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.

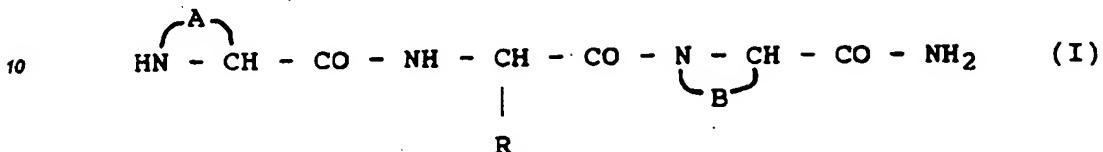
- 5 8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 10 9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 15 10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-Leu-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, Leu den Leucylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 20 11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von PyroGlu-His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, His den Histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 25 12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, His den Histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 30 13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von HomoPyro-Glu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 1-Methyl-histidylrest und ABH den 2-Aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.1]heptanrest bedeuten.
- 35 14. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 3 und 5 zur Herstellung von HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin HomoPyroGlu den 2-Piperidinon-6-carbonylrest, Leu den Leucylrest und MIABO den 4-Methyl-1-isopropyl2-aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octanrest bedeuten.
- 40 15. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 3 und 4 zur Herstellung von PyroGlu-(N^ε-Me)His-dMABO-NH₂, deren Diastereoisomeren, Enantiomeren und Epimeren sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, worin PyroGlu den 2-Pyrrolidon-5-carbonylrest, (N^ε-Me)His den 3-Methyl-histidylrest und dMABO den 1,4-Dimethyl-2-aza-3-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octanrest bedeuten.
- 45 16. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
17. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 50 18. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
19. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (V), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
- 55 20. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VII), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.
21. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VIII), die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geeignet sind.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

5

- ## 1. Compounds of the general formula (I):



15 in which:

A represents, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded:

- a 2-oxopyrrolidin-5-yl grouping,
 - a 2-oxopiperidin-8-yl grouping,
 - a 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl grouping,
 - a 2-oxothiazolidin-4-yl grouping,
 - a 2-oxoazetidin-4-yl grouping, or
 - a 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-3-yl grouping.

B represents, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a saturated polycyclic structure selected from 2-azabicyclo-[2.2.1]-heptane and the 1,4-di-(linear and branched (C_1-C_6)alkyl)-2-azabicyclo[2.2.1]-octanes, and

R represents a hydrogen atom, a linear or branched lower alkyl grouping, or a 4-imidazolylmethyl grouping optionally substituted at one of the nitrogen atoms by a linear or branched lower alkyl radical, the term "lower" indicating that the groupings so described have from 1 to 6 carbon atoms.

their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

2. Compounds according to claim 1 such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 2-azabicyclo[2.2.1]heptane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

3. Compounds according to claim 1 such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 1,4-dialkyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

40 4. Compounds according to claims 1 and 3 such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 1,4-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

45 5. Compounds according to claims 1 and 3 such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 4-methyl-1-isopropyl-2-azabicyclo-[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

6. Compound according to claims 1 and 2 which is PyroGlu-(N²-Me)His-ABH-NH₂, its enantiomers, diasteroisomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrroldone-5-carbonyl, (N²-Me)His representing the radical 1-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylcyclo[2.2.1]heptane.

55 7. Compound according to claims 1 and 2 which is PyroGlu-Leu-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and ABH the radical 2-aza-3-carboxyliccyclo[2.2.1]heptane.

8. Compound according to claims 1 and 2 which is PyroGlu-(N^z-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu rep-

resenting the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, (N⁺-Me)His the radical 3-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

- 5 9. Compound according to claims 1 and 2 which is HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers,
enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, Homo-
oPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and
ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

10 10. Compound according to claims 1 and 2 which is HomoPyro-Glu-Leu-ABH-NH₂, its diastereoisomers, en-
antiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu
representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and ABH the rad-
ical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

15 11. Compound according to claims 1 and 2 which is PyroGlu-His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers
and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing
the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, His representing the radical histidyl and ABH the radical 2-aza-3-
carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

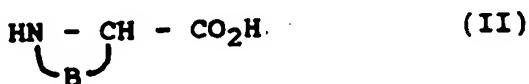
20 12. Compound according to claims 1 and 2 which is HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, en-
antiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu
representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, His the radical histidyl and ABH the radical 2-aza-3-
carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

25 13. Compound according to claims 1 and 2 which is HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers,
enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, Homo-
oPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 1-methylhistidyl and
ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

30 14. Compound according to claims 1, 3 and 5 which is HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂, its diastereoisomers,
enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyr-
oGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and MIABO
the radical 4-methyl-1-isopropyl-2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.2]-octane.

35 15. Compound according to claims 1, 3 and 4 which is PyroGlu-(N^ε-Me)His-dMABO-NH₂, its diastereoisomers,
enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu
representing the radical 2-pyrrolidinone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and dMABO
the radical 1,4-dimethyl-2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.2]octane.

40 16. Process for the preparation of the compounds of formula (I), characterised in that the amine function of
an amino acid of formula (II):



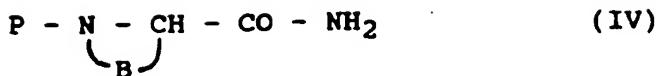
in which B has the same meaning as in formula (I),

in which S has the same meaning as in formula (I),
 the isomers of which have optionally been separated by a conventional separation technique, is protected
 by a protecting radical (P), such as tert.-butoxycarbonyl (tBOC) or benzyloxycarbonyl (Z), under the action
 of a suitable reagent to give a compound of formula (III):



in which B and P have the same meanings as given above,

in which B and P have the same meanings as given above, on which ethyl chloroformate and then ammonium hydroxide are caused to react, at a temperature of between -15 and 0°C, in the presence of triethylamine, to give a compound of formula (IV):



5

in which B and P have the same meanings as given above,
which is deprotected by a suitable process, such as, for example, by the action of gaseous HCl in an anhydrous solvent, such as dioxane or ethyl acetate, when P = tBOC or by catalytic hydrogenation when P = Z,

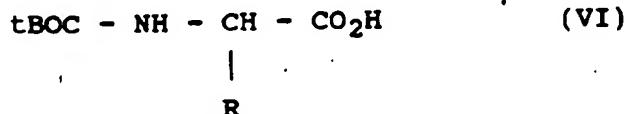
10 to give a compound of formula (V):



15

in which B has the same meaning as in formula (I),
the isomers of which are, if desired, separated by a conventional separation technique,
which is coupled with a second protected amino acid of formula (VI):

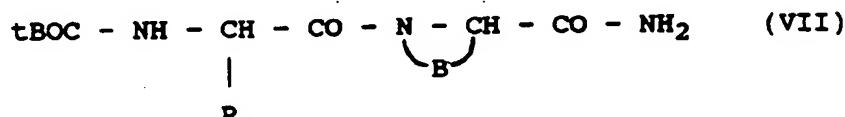
20



25

in which R has the same meaning as in formula (I),
to give a compound of formula (VII):

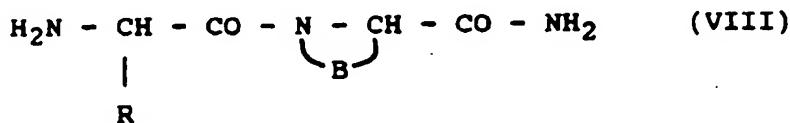
30



35

in which R and B have the same meanings as in formula (I), the diastereoisomers or enantiomers of which
are, if desired, separated by a conventional separation technique,
which is then deprotected by the action of gaseous HCl in an anhydrous solvent, such as, for example,
dioxane or ethyl acetate, to give a compound of formula (VIII):

40



45

in which R and B have the same meanings as in formula (I),
which is coupled with a third optionally protected amino acid of formula (IX):

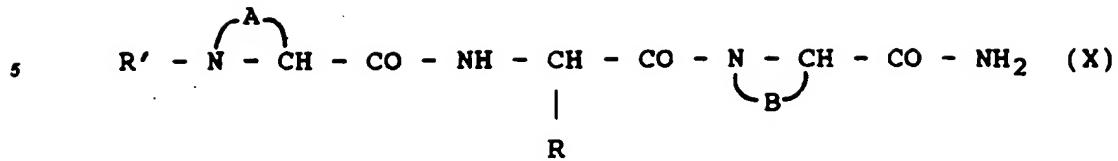
50



55

in which R' is a hydrogen atom, or a protecting grouping, such as, for example, benzylloxycarbonyl (Z),
or with an activated ester of that optionally protected amino acid, to give:

- either a compound of formula (I) when R' is a hydrogen atom, which is, if desired, converted into its addition salt with a pharmaceutically acceptable acid,
- or a compound of formula (X):

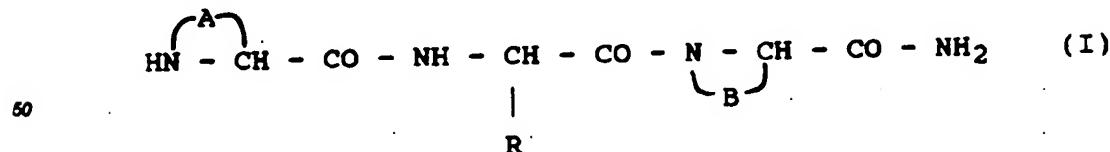


10 when R' is a protecting grouping, R and B having the same meanings as in formula (I),
 which is deprotected by a deprotection technique, such as, for example, catalytic hydrogenation, to give
 a compound of formula (I),
 which is, if desired, converted into its addition salt with a pharmaceutically acceptable acid or separated
 into its isomers according to a conventional separation technique, which isomers are, if desired, converted
 15 into their salts by means of a pharmaceutically acceptable acid.

17. Compounds of formula (II) according to claim 16 which are 1,4-dialkyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acids, which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
20. 18. Compounds of formula (III) according to claim 16 which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
19. Compounds of formula (IV) according to claim 16 which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
25. 20. Compounds of formula (V) according to claim 16 which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
21. Compounds of formula (VII) according to claim 16 which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
30. 22. Compounds of formula (VIII) according to claim 16 which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
35. 23. Pharmaceutical compositions containing as active ingredient at least one compound according to any one of claims 1 to 15, alone or in combination with one or more inert non-toxic pharmaceutically acceptable excipients or carriers.
40. 24. Pharmaceutical compositions according to claim 23 containing at least one active ingredient according to one of claims 1 to 15 which can be used in the treatment of constitutive disorders and neurobehavioural disorders associated with ageing and acute or chronic degenerative diseases of the nervous system, such as Alzheimer's disease, cerebral vascular accident, spinal traumatisms or lateral amyotrophic sclerosis.

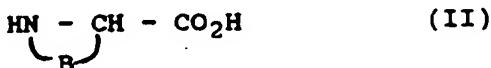
Claims for the following Contracting State : GR

45. 1. Process for the preparation of compounds of the general formula (I):



In which:
 A represents, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded:
 55 - a 2-oxopyrrolidin-5-yl grouping,
 - a 2-oxopiperidin-6-yl grouping,
 - a 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl grouping,
 - a 2-oxothiazolidin-4-yl grouping,

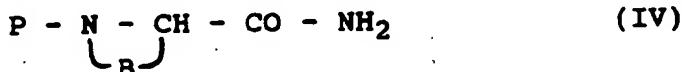
- a 2-oxoazetidin-4-yl grouping, or
 - a 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-3-yl grouping,
- B represents, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a saturated polycyclic structure selected from 2-azabicyclo-[2.2.1]-heptane and the 1,4-di-(linear and branched (C_1-C_6)-alkyl)-2-azabicyclo[2.2.2]-octanes, and
- R represents a hydrogen atom, a linear or branched lower alkyl grouping, or a 4-imidazolylmethyl grouping optionally substituted at one of the nitrogen atoms by a linear or branched lower alkyl radical, the term "lower" indicating that the groupings so described have from 1 to 6 carbon atoms,
- their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, characterised in that the amine function of an amino acid of formula (II):



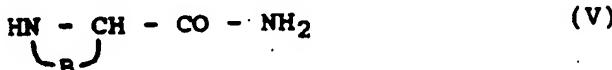
in which B has the same meaning as in formula (I),
the isomers of which have optionally been separated by a conventional separation technique, is protected
by a protecting radical (P), such as tert-butoxycarbonyl (tBOC) or benzyloxycarbonyl (Z), under the action
of a suitable reagent to give a compound of formula (III):



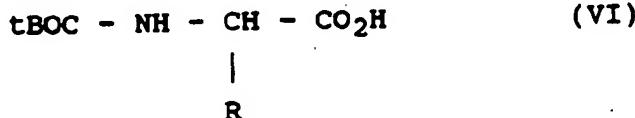
in which B and P have the same meanings as given above,
on which ethyl chloroformate and then ammonium hydroxide are caused to react, at a temperature of between -15 and 0°C, in the presence of triethylamine,
to give a compound of formula (IV):



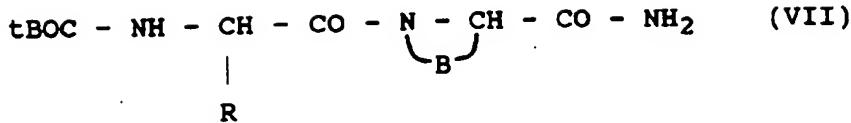
in which B and P have the same meanings as given above,
which is deprotected by a suitable process, such as, for example, by the action of gaseous HCl in an anhydrous solvent, such as dioxane or ethyl acetate, when P = tBOC or by catalytic hydrogenation when P = Z,
to give a compound of formula (V):



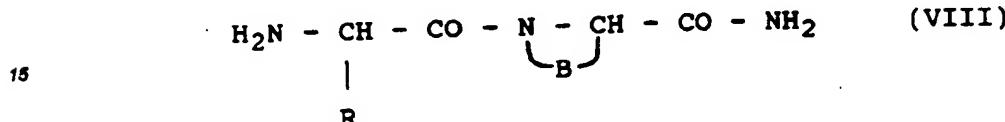
in which B has the same meaning as in formula (I),
the isomers of which are, if desired, separated by a conventional separation technique,
which is coupled with a second protected amino acid of formula (VI):



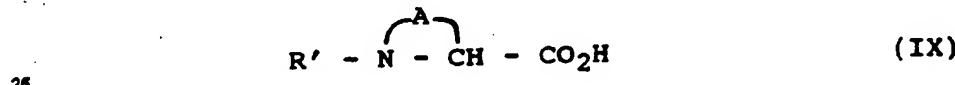
in which R has the same meaning as in formula (I),
to give a compound of formula (VII):



in which R and B have the same meanings as in formula (I), the diastereoisomers or enantiomers of which are, if desired, separated by a conventional separation technique,
 10 which is then deprotected by the action of gaseous HCl in an anhydrous solvent, such as, for example, dioxane or ethyl acetate, to give a compound of formula (VIII):

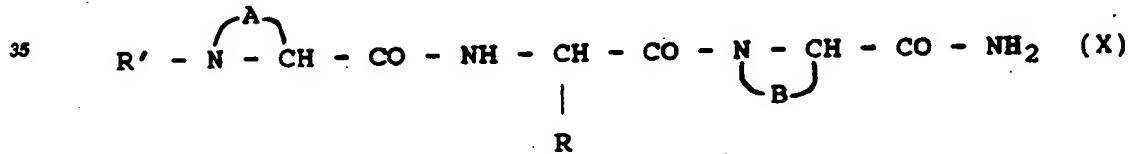


20 in which R and B have the same meanings as in formula (I), which is coupled with a third optionally protected amino acid of formula (IX):



In which R' is a hydrogen atom, or a protecting grouping, such as, for example, benzyloxycarbonyl (Z), or with an activated ester of that optionally protected amino acid, to give:

- 30
- either a compound of formula (I) when R' is a hydrogen atom, which is, if desired, converted into its addition salt with a pharmaceutically acceptable acid,
 - or a compound of formula (X):



40 when R' is a protecting grouping, R and B having the same meanings as in formula (I), which is deprotected by a deprotection technique, such as, for example, catalytic hydrogenation, to give a compound of formula (I), which is, if desired, converted into its addition salt with a pharmaceutically acceptable acid or separated
 45 into its isomers according to a conventional separation technique, which isomers are, if desired, converted into their salts by means of a pharmaceutically acceptable acid.

- 50
2. Process according to claim 1 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 2-azabicyclo-[2.2.1]heptane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
 3. Process according to claim 1 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 1,4-dialkyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
 4. Process according to claims 1 and 3 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 1,4-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically accept-

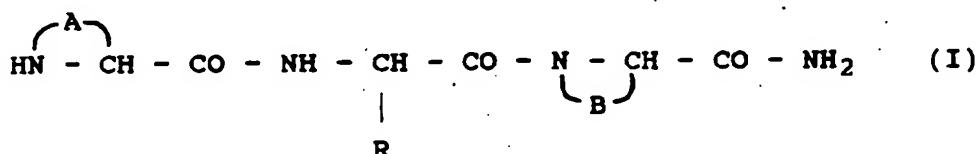
- able acid.
5. Process according to claims 1 and 3 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 4-methyl-1-isopropyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
 10. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its enantiomers, diastereoisomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His representing the radical 1-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo-[2.2.1]heptane.
 15. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-Leu-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 20. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroClu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 25. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 30. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-Leu-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 35. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, His representing the radical histidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 40. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, His the radical histidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 45. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 1-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
 50. Process according to claims 1, 3 and 5 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and MIABO the radical 4-methyl-1-isopropyl-2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.2]octane.
 55. Process according to claims 1, 3 and 4 for the preparation of the compound PyroGlu-(N^ε-Me)His-dMABO-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidinone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and dMABO the radical 1,4-dimethyl-2-aza-3-carbonylbicyclo-[2.2.2]octane.
 60. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (II) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).

17. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (III) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
- 5 18. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (IV) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
- 10 19. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (V) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
- 15 20. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (VII) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
21. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (VIII) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).

15 **Claims for the following Contracting State : ES**

1. Process for the preparation of compounds of the general formula (I):

20



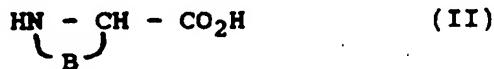
25

in which:

A represents, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded:

- a 2-oxopyrrolidin-5-yl grouping,
 - a 2-oxopiperdin-6-yl grouping,
 - a 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl grouping,
 - a 2-oxothiazolidin-4-yl grouping,
 - a 2-oxoazetidin-4-yl grouping, or
 - a 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-3-yl grouping,
- 30 B represents, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a saturated polycyclic structure selected from 2-azabicyclo-[2.2.1]-heptane and the 1,4-di-(linear and branched $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ alkyl)-2-azabicyclo[2.2.2]-octanes, and
- 35 R represents a hydrogen atom, a linear or branched lower alkyl grouping, or a 4-imidazolylmethyl grouping optionally substituted at one of the nitrogen atoms by a linear or branched lower alkyl radical, the term "lower" indicating that the groupings so described have from 1 to 6 carbon atoms,
- 40 their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, characterised in that the amine function of an amino acid of formula (II):

45

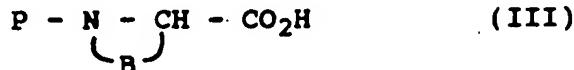


50

in which B has the same meaning as in formula (I),

the isomers of which have optionally been separated by a conventional separation technique, is protected by a protecting radical (P), such as tert.-butoxycarbonyl (tBOC) or benzyloxycarbonyl (Z), under the action of a suitable reagent to give a compound of formula (III):

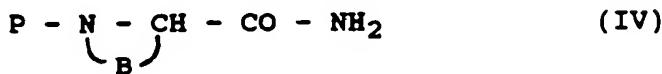
55



in which B and P have the same meanings as given above,

on which ethyl chloroformate and then ammonium hydroxide are caused to react, at a temperature of between .15 and 0°C, in the presence of triethylamine, to give a compound of formula (IV):

5



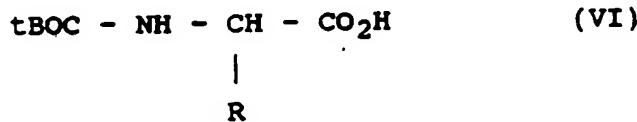
in which B and P have the same meanings as given above, which is deprotected by a suitable process, such as, for example, by the action of gaseous HCl in an anhydrous solvent, such as dioxane or ethyl acetate, when P = tBOC or by catalytic hydrogenation when P = Z, to give a compound of formula (V):

15



in which B has the same meaning as in formula (I), the isomers of which are, if desired, separated by a conventional separation technique, which is coupled with a second protected amino acid of formula (VI):

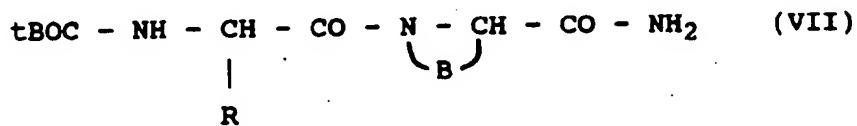
25



30

in which R has the same meaning as in formula (I), to give a compound of formula (VII):

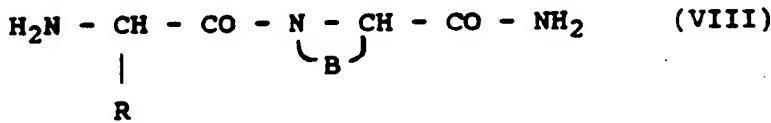
35



40

in which R and B have the same meanings as in formula (I), the diastereoisomers or enantiomers of which are, if desired, separated by a conventional separation technique, which is then deprotected by the action of gaseous HCl in an anhydrous solvent, such as, for example, dioxane or ethyl acetate, to give a compound of formula (VIII):

45



50

In which R and B have the same meanings as in formula (I), which is coupled with a third optionally protected amino acid of formula (IX):

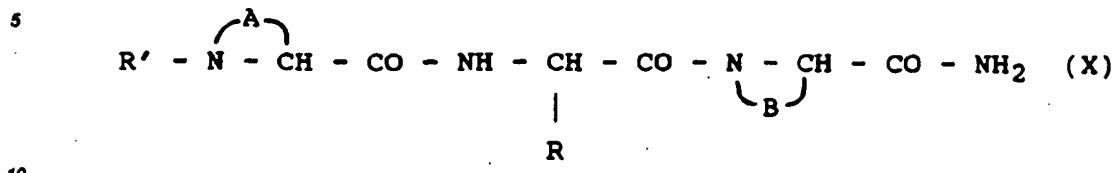
55



In which R' is a hydrogen atom, or a protecting grouping, such as, for example, benzylloxycarbonyl (Z), or with an activated ester of that optionally protected amino acid, to give:

- either a compound of formula (I) when R' is a hydrogen atom, which is, if desired, converted into its addition salt with a pharmaceutically acceptable acid,

- or a compound of formula (X):



when R' is a protecting grouping, R and B having the same meanings as in formula (I), which is deprotected by a deprotection technique, such as, for example, catalytic hydrogenation, to give a compound of formula (I),

15 which is, if desired, converted into its addition salt with a pharmaceutically acceptable acid or separated into its isomers according to a conventional separation technique, which isomers are, if desired, converted into their salts by means of a pharmaceutically acceptable acid.

- 20 2. Process according to claim 1 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 2-azabicyclo-[2.2.1]heptane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
- 25 3. Process according to claim 1 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 1,4-dialkyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
- 30 4. Process according to claims 1 and 3 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 1,4-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
- 35 5. Process according to claims 1 and 3 for the preparation of compounds such that B forms, together with the nitrogen and carbon atoms to which it is bonded, a 4-methyl-1-isopropyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane ring, their enantiomers, diastereoisomers and epimers and also their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
- 40 6. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its enantiomers, diastereoisomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His representing the radical 1-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo-[2.2.1]heptane.
- 45 7. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-Leu-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
- 50 8. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
- 55 9. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperdinone-6-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
- 60 10. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-Leu-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperdinone-6-carbonyl, Leu representing the radical

leucyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

11. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound PyroGlu-His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, His representing the radical histidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
12. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, His the radical histidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
13. Process according to claims 1 and 2 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-(N^ε-Me)His-ABH-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 1-methylhistidyl and ABH the radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.
14. Process according to claims 1, 3 and 5 for the preparation of the compound HomoPyroGlu-Leu-MIABO-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, HomoPyroGlu representing the radical 2-piperidinone-6-carbonyl, Leu representing the radical leucyl and MIABO the radical 4-methyl-1-isopropyl-2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.2]octane.
15. Process according to claims 1, 3 and 4 for the preparation of the compound PyroGlu-(N^ε-Me)His-dMABO-NH₂, its diastereoisomers, enantiomers and epimers, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid, PyroGlu representing the radical 2-pyrrolidone-5-carbonyl, (N^ε-Me)His the radical 3-methylhistidyl and dMABO the radical 1,4-dimethyl-2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.2]octane.
16. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (II) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
17. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (III) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
18. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (IV) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
19. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (V) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
20. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (VII) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).
21. Process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula (VIII) which can be used in the preparation of compounds of formula (I).

45

50

55